UNIVERSITÉ PARIS-VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

ANNÉE 1971

THÈSE

N° 78

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Muriel, Thérèse, Francine LABAUTIERE-BRIFFORD

Née le 5 Décembre 1938 à Paris-9e

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'OSTEOMALACIE DANS LA NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN

Président : Monsieur P. RAMBERT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VIe

1971

UNIVERSITÉ PARIS-VI

FACULTÉ DE MÉDECINE PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

ANNÉE 1971 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Muriel, Thérèse, Francine LABAUTIERE-BRIFFORD

Née le 5 Décembre 1938 à Paris-9e

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'OSTEOMALACIE DANS LA NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN

Président : Monsieur P. RAMBERT (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VIe

1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

A mon Mari,

A ma Famille,

Qu'ils trouvent ici l'expression de toute mon affection

A Monsieur le Professeur Paul RAMBERT

Professeur à la Faculté de Médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur,

Pour le grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549018_0022

A Monsieur le Docteur J.P. CAMUS

Professeur agrégé de Médecine

Qui a bien voulu m'inspirer le sujet de cette thèse et me guider dans la réalisation de ce travail,

Qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux, durant mon Externat :

Monsieur le Professeur GOSSET,
Monsieur le Docteur MEYER,
Monsieur le Docteur TANRET,
in memoriam
Monsieur le Docteur NOUAILLE,
Monsieur le Docteur NATONELLI,
Monsieur le Docteur JOSEPH,
Monsieur le Docteur POLLIOT.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'OSTEOMALACIE DANS LA NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN

-:-

PLAN

I . INTRODUCTION

. Rareté de l'ostéomalacie hypophosphomique au cours de la neurofibromatose.
. Intérêt

II . Nos observations

Nombre 4

III. Les observations retrouvées dans la littérature

. elles sont au nombre de 11
. D'autres sont retrouvées, non détaillées

IV . COMMENTAIRES

I . Nosologie
II . Fréquence du syndrome
III. Tableau clinique de la neurofibromatose et ostéomalacie
IV . Signes radiologiques
V . Signes biologiques
VI . Histologie et vérifications anatomiques
VII. Nature de la maladie
Hypothèses pathogéniques de l'hypophosphorémie idiopathique

V . Traitement

VI . Conclusions.

INTRODUCTION

-:-

Dans le cadre des manifestations osseuses de la Neurofibromatose de Von Recklinghausen, nous rapportons plusieurs observations d'ostéomalacie hypophosphorémique.

Il s'agit d'une association très rare, connue depuis 1898 mais dont l'importance n'a été mise en évidence qu'en 1950 par LIEVRE, date à laquelle apparaissent les premières données biologiques précises.

La gravité de l'évolution de ce syndrome et son caractère relativement exceptionnel en font tout son intérêt.

Nous présentons 4 observations étudiées dans le service du Pr LIEVRE et 11 observations extraites de la littérature, publiées depuis une vingtaine d'années. Nous pensons qu'il s'agit de la série la plus importante réunie à ce jour. Ainsi nous avons essayé de mettre en évidence les principaux caractères de cette affection.

-:-

M. AUD... Félix, 41 ans (1er avril 1949) mène une existence normale jusqu'en 1947, date à laquelle il commence à souffrir de lombalgies et de douleurs des membres inférieurs. Puis la marche devient difficile jusqu'à l'impotence.

Antécédents :

La mère du malade, décédée, semble avoir présenté une neurofibromatose. Sa fille, examinée, est normale.

Examen au 1er avril 1949 :

Morphologie : taille 1 m 39. Au conseil de révision, il mesurait 1 m 45.

Le buste est court, les extrémités des doigts en position debout répondent à l'interligne articulaire des genoux.

La marche se fait à petits pas, genoux rapprochés, le corps rigide incliné vers la gauche. Debout, il présente une cyphoscoliose, une lordose lombaire exagérée, une abduction de membre inférieur droit dont le genou est demi fléchi.

Téguments : Il existe des lésions cutanées réparties sur tout le corps, avec prédominence sur le tronc et la racine des cuisses.

. les unes constituent des nodules dermo-épidermiques de la taille d'une noisette à celle d'un grain de blé, de consistance molle ou ferme
. Les autres réalisent des tâches pigmentaires soit à type d'éphélides
soit plus volumineuses, ovalaires, à bords réguliers atteignant jusqu'à 1 cm de diamètre,

de teinte café au lait.

Il n'est pas noté de tumeur perceptible sur le trajet des nerfs.

L'examen neurologique est normal en dehors d'une diminution de la force musculaire.

L'examen viscéral est négatif.

Radiographies.

Elles montrent au niveau de tout le squelette une déminéralisation diffuse : opacité faible de tous les os, trame accentuée, corticales amincies, bassin en coeur, vertèbres lombaires aplaties avec aspect biconcave.

Sur la branche horizontale de chaque pubis et d'une façon symétrique, présence de stries de Looser-Milkman. A la partie supérieure de la diaphyse fémorale gauche, au dessus du petit trochanter, le bord interne de l'os est encoché sur quelques millimètres par une zone de pseudo-fracture.

Au niveau des os longs, les corticales sont amincies et des zones géodiques se détachent surtout à l'extrémité supérieure des humérus, notamment à droite.

Le fond d'oeil est normal.
Sérologie normale
Fonctionnement rénal : aucun signe d'atteinte de cette fonction. Urée sanguine : 0,30. Pas d'albumine. Coefficient d'épuration uréique : 38 p.100.
phénol-sulfone-phtaleine intra-veineuse en 15 minutes : 35 p. 100.
Réserve alcaline ; 40 vol., pH urinaire : 6,8 et 6,6

Acides organiques des urines normaux
Aucune anomalie du métabolisme des glucides

glycémie : 0,95 g/l et 1,05 g/l.

Bilan phospho-calcique.

A 5 reprises, les examens ont montré des résultats sensiblement normaux
ca sg : 9,1, 9,4 - 9,9 - 9,8 - 9,8 : moyenne 9 mg 5 p. 100.
p sg : 3,1 - 2,3 - 4,3 - 2,7 - 5,9 : moyenne 3 mg 7 p. 100
phosphatoses alcalines : 8 - 6,6 - 6 - 7 - 1,4 U Bod.
Ca urin./24 heures : 205 - 202 - 153 - 367 = Moy. 270 mg/24 heures
P urin.: 24 heures : 919 - 378 - 480 - 345 - 215 Moy. 280 mg/24 heures.
effectuée sur les résultats de 3 jours consécutifs.

Vitesse sédimentation : 2 et 4 pour la première et deuxième heure.

Examen histologique.

La biopsie de deux nodules, l'un ferme, l'autre mou, montre que les deux masses cutanées sont des neurinomes du type habituel de la neurofibromatose.

Cellules allongées, en faisceaux tourbillonnants s us un épiderme atrophié et un derme sclérreux. Pas d'aspect palissadique. La masse molle a un centre oedémateux.

Une biopsie pratiquée sur l'humérus droit a révélé un aspect normal d'os compact à architecture régulière. Dans une autre région, il s'agit d'os spongieux à moelle normale.

Une biopsie de cote montre une corticale très mince au-dessous de laquelle on trouve un os spongieux normal, à moelle normale.

Evolution.

Ce malade a été suivi régulièrement au cours des années qui ont suivi sa sortie de l'hôpital en juin 1949. Il lui avait été prescrit 1,5 g de phosphate tricalcique et tous les 15 jours une préparation de 15 mg de vitamines D2 soit 600.000 U (par voie buccale). Il a été hospitalisé à 2 reprises et revu de nombreuses fois au cours de l'année 1949, 1950 et 1951.

En 1951 : il est noté une aggravation : la marche devient difficile et il présente des signes d'atteinte pyramidale bilatérale (signe de babinski bilatéral, raideur modérée des membres inférieurs, diminution de la force musculaire).

Aucun trouble au niveau des membres supérieurs.

Une ponction lombaire montrait : albumine 0,20 g. 9 éléments par mm3 (Lymphocytes), épreuve de Queekenstedt-stookey normale.

En 1952 : fracture du col de l'humérus gauche.

En 1953 : fracture de cuisse pour un traumatisme insignifiant. Il persiste des signes de paraplégie spasmodique discrets. Le malade est très faible. Tous les mouvements actifs et passifs sont très douloureux. Il existe une nette sensibilité du squelette à la palpation.

A la suite de ces deux fractures, son état s'aggrave. Dès incurvations considérables des membres se constituent à tel point que l'impotence devient totale en 1955. Il est soumis alors à une cure intense de vitamine D : Il reçoit 149 millions d'unités de vitamine D_2 réparties sur 3 ans de 1955 à1958. Le traitement est d'abord journalier (15 mg per os) puis tous les 3 jours, tous les 10 jours, tous les 15 jours.

Les examens de Laboratoire effectués le plus souvent possible montrent :

calcémie			phosphorémie	
1949	5 examens	M. 92		37
1950	4 "	98	"	37
1951	1 "	100	"	10
1952	4 "	106	"	27
1953	3 "	105	P	20(2 examens)
1954	7 "	92	P	21
1955	7 "	98	P	23(6 examens)
1956		normal	P	20(6 examens)
1957			P	16(4 examens)

Donc depuis 1951, tous les chiffres du phosphore minéral sanguin sont très anormaux.

Le calcium urinaire, mesuré à plusieurs reprises est normal (de 182 mg à 400 mg/24 heures) au cours d'un régime sans lait, sans fromage.

Par ailleurs : Protides normaux sauf en 1954 (66 et 61 g). RA et urée : examens normaux.

Fonctionnement rénal normal.

La chromatographie des acides aminés urinaires ont montré à 2 reprises des amino acides légèrement augmentés mais pas d'amino-acides anormaux.

Au cours de l'année 1958, les calcémies restent à des taux normaux tandis que les phosphorémies très homogènes oscillent entre 15 et 19 mg/litre. Ainsi l'abaissement de la teneur en phosphore sanguin s'est affirmé au cours des années alors que le fonctionnement rénal restait normal.

<u>En résumé</u> :

Ce patient présente :

1. Une neurofibromatose cutanée.
2. une ostéomalacie avec cyphoscoliose, nanisme, déminéralisation du squelette avec des stries de Looser Milkman, un syndrome d'incurvation osseuse.

Le bilan phosphocalcique au début est normal puis la phosphorémie, commence à baisser en 1951. L'apparition de fractures et d'une compression médullaire entraîne la prescription d'un traitement très intensif par la vitamine D2 en 1955. La calcémie, calciurie et phosphaturie sont normales.

La phosphorémie reste basse, non modifiée par le traitement mais l'état général et local s'améliore sans que toutefois la marche ne puisse être reprise.

.o

Mme DUB... Marie, 55 ans (17 juillet 1956) présente des douleurs généralisées et une impotence.

En 1947, la maladie commence par des douleurs osseuses diffuses, prémoninant au niveau du bassin et des hanches.

Les troubles s'aggravent, s'accompagnent d'un oedème des membres inférieurs puis d'un ulcère de la face externe de la jambe gauche (1954), à tel point que la marche devient impossible.

Antécédents :

3 grossesses normales en 1933, 1939, 1941.
Aucun membre de la famille ne paraît atteint de neurofibromatose.

Depuis 20 ans, en raison d'une situation pécuniaire difficile, elle se nourrit très mal.

Examen. Morphologie

On note une petite taille : 1 m40, un état général médiocre.

Elle se plaint de douleurs osseuses diffuses que réveille la pression du squelette.

Squelette : Les genoux sont légèrement fléchis et ne peuvent plus être étendus complètement. Présence d'un légèr oedème malléolaire.

Téguments : Il existe d'innombrables taches pigmentaires de couleur café au lait et un grand nombre de tumeurs cutanées à type de fibromes, molluscums et tumeurs sessiles. Quelques nodules sous cutanés fermes.

L'examen neurologique ne montre qu'un signe de Babinski discret à gauche. L'examen viscéral est négatif.

Radiographies :

Une déminéralisation extrême de l'ensemble du squelette est visible sur toutes les radiographies. Corticales minces, transparence osseuse très marquée partout, voute du crane atrophique, amincissement costal.

Rachis transparent
Bassin ostéomalacique avec cals symétriques des branches ischio-pubiennes au siège habituel des stries de Looser Milkman
Les tibias présentent une légère sinuosité ostéomalacique.

Laboratoire.

Au cours de l'année 1956, 6 calcémies réalisent une moyenne de 73 mg donc très fortement abaissée.

Par ailleurs 5 phosphorémies ont pour moyenne 25 mg donc également en dessous du taux normal.

Phosphatases alcalines : 6,5 et 8,8 U.B.

La calciurie des 24 heures sous régime pauvre en calcium est très faible (40 mg).

Les phosphaturies sont normales : 500 mG/24 heures.

La clearance du P est normale à 3 reprises : 14,8 cc, 11,2 cc, 11,1 cc, 10,9 cc.

Fonctionnement rénal :

Urée sanguine à plusieurs reprises donne les chiffres suivants : 35, 30, 20, 30, 20, 30, 20, 30, 30 cg/l

Coefficient d'épuration uréique : 37 p.100 puis 55, 23, 15, 35, et 55 p. 100 (pour une diurèse de 2cc minute)

. Clearance au mannitol : 50 cc et 47 cc
. Urée urinaire pour 1000 autour de 8 g
. 2 épreuves à la PSP par voie intraveineuse 15 p. 100 en 15 minutes pour la 1ère épreuve et 40 p. 100 en 70 minutes pour la 2e
. RA est normale : 49, 57, 52, 58, 54 volumes
. La constante d'Ambard est o,11
. Le sédiment urinaire est normal : une urographie intraveineuse a montré un retard à l'élimination bilatérale plus marqué du côté droit : la morphologie est normale.

Il n'y a pas de trouble du métabolisme des glucides
. glycémie à 1,10 gr
. Hyperglycémie provoquée avec 50 g de glucose s'élève jusqu'à 1,55 g avec un triangle d'aire normale.

Le bilan électrolytique est normal.

Protides totaux à 80 et 77 g pour 1000 avec albumine à 49 g
globulines à 31 g.

L'électrophorèse montre une légère augmentation des alpha et des bêta globulines.

Examen otologique:

Hypoacousie par surdité de transmission bilatérale prédominant à droite ; en outre il y a à gauche des lésions d'otite chronique moyenne avec perforation tympanique.

Examen ophtalmologique.

Le Fond d'oeil droit montre un staphylome myopique, une dégénérescence maculaire ancienne, des artères grêles avec quelques signes du croisement.

A gauche, 2 petites hémorragies parapapillaires et l'artère est entourée d'une gaine de périartérite dans le segment nasal inférieur.

Au cours d'une période ou la malade s'est alimentée normalement l'azote total urinaire pour une diurèse de 600 cc était de 7,50 p 1000 avec un azote ammoniacal à 0,22 p 1000 et une acidité urinaire de 328 cc en Hcl décinormal.

17 cétostéroïdes: élimination en déhydroépi-androstérone par 24 h. 2,5 mg (normal 7 à 10).

Corticoïdes totaux en cortisone (réaction de Cornell et Mac Donald), par 24 h. 3,5 mg.

Vitesse de sédimentation : 20-40.

Numération globulaire : GR 3.950.000
GB 11.700

PN : 75 ; PE : 2
petits lympho. : 12 grands lympho : 4
monocyte : 1

Ponction biopsie (13 juillet 1956)

Petit fragment d'os compact très déminéralisé et dont l'architecture est peu reconnaissable. La lamellation des travées est moins nette que normalement et en certains points les ostéocytes, rares, sont turgescents , les espaces médullaires sont occupés par un exsudat séro-hémorragique qui est probablement le résultat de la ponction. Ce fragment ne permet pas d'interprétation certaine. On peut seulement dire qu'il s'agit d'un os déminéralisé et présentant un léger degré de régression chondroïale.

Deuxième ponction-biopsie : 25 septembre 1956.

Os remanié avec des travées régulières aux bords érodés et creusés par des foyers hémorragiques et une prolifération fibroblastique discrète, aux cellules souvent comprimées avec des noyaux laminés et étirés (s'agit-il d'artef acts) Les travées elles-mêmes ont un aspect presque nécrotique du fait d'une raréfaction des ostéocytes et une lamellation à peine visible. La substance fondamentale à un aspect homogène et peu réfringent.

Conclusion : aspect difficile à interpréter, est très comparable au précédent, en ce qui concerne les travées. Le fragment est ici plus important mais montre partout ce même aspect très peu cellulaire.

Evolution :

Du 15 octobre 1956 jusqu'en mars 1957, la

malade reçoit 1 jour sur 2 une ampoule de 15 mg de vitamine D2 (soit 75 ampoules de 600.000 U) on note une amélioration de l'état général et une reprise de la marche. Des radiographies du bassin et des mains paraissent montrer une reminéralisation légère.

Laboratoire en 1957 :
Calcémie : 96 - 115
P minéral : 30 - 29 - 28
Phosphatase alcaline : 13 - 9 ; un peu élevée
Ca urinaire par 24 h reste bas : 20, 135, 25, 20, 75.

L'épreuve d'hypercalciurie provoquée par injection intraveineuse de 176 mg de Ca montre le second jour en 9 heures un déficit de 50 mg en 21 heures un déficit de 4 mg.

Le nouveau coefficient d'apuration uréique est à 35 p. 100.
. l'urée urinaire est à 8 g
. l'urée sanguine à 30 cg
. Phosphore urinaire : 0,66 et 0,75 g/24 h.

Sortie avec un régime vitaminé, elle n'est revue qu'en 1958 (août) car elle souffre de douleurs de l'avant bras gauche : une radiographie montre une fracture incomplète qui nécessite un plâtre.

Par ailleurs l'état général a décliné de nouveau avec de nouveau impotence, raideurs des membres inférieurs et un signe de Babinski. discret à gauche T.A. 19-11.

Laboratoire :

Calcémie : 88 P minéral : 18
phosphatase alcaline : 5 UB Protides : normaux
une hypercalciurie provoquée en 9 heures après injection de 176 mg de calcium montre un excès

de 24 mg, le second jour.

Examens de l'appareil digestif.

- une radiographie de l'oesophage et de l'estomac montre des diverticules de l'œsophage thoracique, sans gêne du transit.
- une épreuve de Warter, par absorption d'huile d'olive et de sulfate de baryum montre un taux d'absorption de 79 p. 100 c'est à dire une notable diminution sur le chiffre normal de 85 p. 100.
- 2 tubages gastriques (octobre et novembre 1958).
  Dans le premier : hyposecrétion (61 cc au lieu de 200) avec acidité nulle.
  Dans le deuxième : résultat semblable.

L'injection d'histamine n'a donné aucune réponse.

Laboratoire : de nouveaux examens ont montré
calcémies : 62,5, 60, 88, 80 moyenne 72
P minéral : 18 - 24, moyenne 21
phosphatase : 5,8 et 7,5 UB
La Ca urinaire/litre : < 20 mg par litre.

Ponction-biopsie (10 septembre 1958).

Os extrêmement irrégulier dont les trabécules larges à contours fantaisistes présentent de larges bandes ostéoides presque acellulaires. en certains points, aspects de remaniement avec petits foyers de moelle conjonctive et présence d'ostéoblastes jeunes. Dans les systèmes intermédiaires mieux calcifiés, les ostéocytes sont plus nombreux et ont un aspect un peu soufflé. La moelle hémopoïétique ou mixte est normale (à l'exception de petites zones fibroblastiques).

Conclusion : déminéralisation à type ostéomalacique, avec de petits foyers de remaniement architectural.

La malade a été remise à un traitement par la vitamine D

En résumé Mme DUB... présente
. une neurofibromatose cutanée
. ostéomalacie avec nanisme que traduit un syndrome acquis de déminéralisation osseuse avec stries de Looser Milkman.
. un bilan phosphocalcique perturbé
calcémie basse calciurie par 24 h. basse
phosphorémie basse.

Un traitement vitaminée D2 entraîne une amélioration des signes cliniques (reprise de la marche) avec normalisation de la calcémie et phosphorémie (calciurie basse).

Puis on note une rechute avec nouvelle diminution de phosphore et du calcium sanguin.

On retrouve ici 2 causes possibles d'ostéomalacie : . carence alimentaire
. gastrite achlorhydrique.

o

M. CUM... Maurice, manoeuvre, âgé de 39 ans (le 10.9.1969) présente une crise comitiale qui motive son hospitalisation. Celle-ci s'est produite pendant son travail et s'est accompagnée de vomissements, morsure de la langue, chute avec perte de connaissance, suivie d'amnésie totale.

Antécédents.

Il est atteint d'une neurofibromatose de Von Recklinghausen. Il ne connaît aucun membre de sa famille qui aurait cette même maladie.

Il a déjà eu une crise comitiale 2 ans auparavant pour laquelle il a subi un traitement :

5 cg de gardénal par jour. Depuis un an, le traitement est arrêté.

Il présente une cicatrice, trace d'un trauma facial survenu à l'âge de 18 mois pour lequel une intervention correctrice a été pratiquée à l'hôpital Foch.

Examen :

Après la crise, l'état légèrement stuporeux disparait progressivement.

La force musculaire et la sensibilité sont normales. Réflexes ostéo-tendineux vifs, symétriques, cutanés plantaires normaux.

L'examen neurologique des paires crâniennes se révèle normal, toutefois il existe un nystagmus rotatoire dans le regard latéral droit.

Par ailleurs aucun trouble sphinctérien ni signe cérébelleux ou extra-pyramidal.

L'EEG ne montre pas d'anomalie significative.

Téguments :

Leur examen révèle une maladie de Von Recklinghausen typique
- nombreux molluscum disséminés : notamment sur tous les doigts et le tronc
- tâches café au lait de grande taille sur le tronc plus petites et très nombreuses sur tout le corps.

L'un des nodules thoraciques suppure : il n'est pas douloureux mais très adhérent au plan profond. Le prélèvement ne montre que de rares cellules desquamatives sans germe.

L'examen viscéral est négatif : transit normal, aucun trouble urogénital, le bilan cardio-

vasculaire est normal : ECG et TA 14-8.

Le bilan biologique standard ne montre rien d'anormal.

Hémogramme GR : 4.970.000
GB : 9500, PN : 71, PE : 2,
PB : 0, Lympho. 15, Monocytes 12
Vitesse de sédimentation : 13 - 47
Sérologie de la syphilis négative
Glycémie : 0,95 g/l.

Le fonctionnement rénal : normal
urée sanguine : 0,25 g/l
épreuve d'acidification : pH sang : 7,29
pH urines avant comprimés : 5,6
2 heures après : 5,3
4 heures après : 4,8
6 heures après : 4,8
chromatographie des acides aminés : normale
clearance à la créatinine : 175 cc/minute et 165 cc/minute
clearance au phosphore : 3 cc/minute et 6 cc/minute.

Exploration phospho-calcique

montre sur 4 examens successifs
calcémie : 48 mg/l, 95 mg/l, 99, 97, 98
Phosphorémie : 22 mg/l; 21 mg/l; 25; 23, il existe donc une hypophosphorémie nette.
Ca urinaire / 24 h. : 146, 240, 210
P. urinaire / 24 h. : 700, 480, 600

Radiographies :

La transparence osseuse du squelette est normaleet il n'existe pas de strie de Looser Milkman : le bilan a porté sur le bassin, les côtes, le crâne, la colonne lombaire et les mains.

Examen ophtalmologique.

On note un abaissement de la paupière inférieure droite vraisemblablement provoqué par la traction exercée par les "lésions" cutanées qui ont la consistance de nevromes plexiformes. Ces derniers s'étendent notamment au niveau de la région nasogénienne jusqu'à la lèvre supérieure et remontent jusqu'à l'angle interne de l'oeil.

L'acuité visuelle est pour l'oeil droit : 4/10, oeil gauche 10/10.

Le champ visuel est normal à gauche et présente un rétrecissement du champ nasal qui s'explique par la saillie des "lésions cutanées".
La motilité extrinsèque révèle un nystagmus horizontal dans le regard latéral à droite et à gauche.

Pas de diplopie ni parésie oculo-motrice.

L'oeil droit enophtalmie est un peu abaissé mais l'occlusion palpébrale est parfaite. Sensibilité cornéenne normale.

Au fond d'oeil : les papilles sont nettes : existence de quelques drusens de la papille à droite. Aucun phakome rétinien, ni anomalie vasculaire.

A l'examen biomicroscopique : il n'y a pas d'opacités cristalliniennes et l'iris est normal.

Examen ORL : 25 septembre 1969.

Il n'y a aucun signe audiométrique d'atteinte du nerf cochléaire. L'examen vestibulaire montre des signes spontanés : présence de nystagmus latéraux mais qui ne durent pas.

Pas de déviation des index ni de Romberg

Lors des épreuves caloriques : les réponses sont normales et symétriques mais légèrement vives.

La nystagmographie (3 octobre 1969) ne montre plus de nystagmus spontané et tous les autres tests sont normaux, ce qui permet de conclure que le vestibule est normal.

Ponction biopsie de la crête iliaque : 22 septembre 1969.

Le fragment de grande hauteur est dans toute son étendue constitué par un os condensé ou la spongieuse avec ses travées épaisses et remaniées se distingue à peine de la corticale aux ostéons irréguliers.

Toutefois on distingue 2 zones très différentes : dans l'une qui occupe environ 2/3 du boudin osseux, les travées deshabitées faites d'os ancien normalement minéralisé avec des lignes d'apposition légèrement sinueuses s'intriquent avec un tissu fortement basophile d'aspect amorphe, tout à fait acellulaire.

Dans le tissu intertrabéculaire, nécrobiotique lui aussi, on trouve de petites plages de cellules fusiformes ou rubannées en voie de nécrose mais encore reconnaissable.

L'autre région, superficielle est bien vivante : on y voit une intense apposition ostéophytique entre des plages d'un tissu assez dense, fait de cellules fusiformes ou rubannées. Celles-ci se disposent souvent en longues bandelettes qui, parfois, s'enroulent en volutes, pastichant des terminaisons tactiles cutanées.

Conclusion : l'image est celle d'un neurinome (ou d'un neurofibrome) à diffusion intra-osseuse et s'accompagnant de phénomènes de nécrobiose d'interprétation difficile. L'intensité de l'ostéophytose

a probablement déterminé des compressions vasculaires dans la profondeur de l'os.

En définitive M. CUM... présente :
- une neurofibromatose cutanée
- une comitialité
- un bilan phospho-calcique perturbé
  calcémie normale
  hypophosphorémie
- os de transparence normale
- Ponction biopsie crête iliaque : neurofibrome intra-osseux.

o

Mme DIN... Rolande, 42 ans (6 mars 1970) est admise pour un bilan phospho-calcique (adressée par le service du Pr Ag. de Gennes. Depuis longtemps, cette malade présente des douleurs osseuses. A la suite d'une chute survenue en janvier 1970 les troubles se sont aggravés surtout au niveau de la hanche gauche. Depuis 2 mois, la station debout et la marche sont devenues impossible.

Antécedénts :

L'interrogatoire de cette femme est difficile. Elle accuse en effet une arriération mentale pour laquelle elle a été hospitalisée à plusieurs reprises depuis son enfance. Dans ses antécédents il existe également une crise d'épilepsie. Il est impossible d'avoir des précisions sur sa famille.

Examen :

D'aspect hebeté, prognathe et édentée, elle est atteinte également d'une cyphose dorsale.

Les doigts sont boudinés : en effet, la peau de la 2e phalange de chaque doigt est difficile à plisser sans réaliser toutefois une véritable

sclérodactylie. Au niveau de la paume et de la face palmaire des doigts, il y a des télangiectasies.

Les deux membres inférieurs paraissent inégaux. En fait les mensurations sont égales (71 cm) mais le membre inférieur gauche semble plus court en raison de la rotation externe et de la flexion du genou.

Téguments

. Il existe d'innombrables taches pigmentaires de couleur café au lait sur le cou, à la partie basse du thorax, sur l'abdomen, le dos et les cuisses?

Certaines sont petites.

D'autres atteignent 3 à 4 cm de diamètre notamment au niveau de la partie haute des cuisses.

Une tache "maitresse" particulièrement importante siège de la région lombaire jusqu'à la racine des cuisses.

Il y a également quelques taches achromiques

. De nombreuses tumeurs cutanées neurofibromateuses, non pigmentées, indolores, siègent sur l'omoplate droite et la paroi abdominale.

Aucune tumeur n'est perceptible lors de la palpation du trajet des troncs nerveux.

L'examen viscéral est négatif.

L'examen neurologique ne montre aucun signe de compression nerveuse.

Radiographies :

Elles montrent une déminéralisation diffuse que traduit l'hyperclarté de tout le squelette.

Crâne : la corticale est amincie en avant, pas d'impressions basilaires.

Epaules : on note une modification de la trame osseuse avec un aspect alveolaire et hyperclair au niveau des omoplates.

Des stries de Looser Milkman sont repérées au niveau de :

- thorax, base de l'apophyse caracoïde et acromion gauche ainsi que l'épine de l'omoplate.
  Egalement 3e, 5e, 7e, 8e côtes droites
  11e, et 7e côtes gauches.
- Bassin, les 2 branches ischio-publiennes
  Les 2 branches ilio-pubiennes
- Membres inférieurs : région sous-trochantérienne gauche, le 1er métatarsien gauche.

En outre, le bassin présente un aspect ostéomalacique avec protrusion acétabulaire bilatérale et fermeture de l'angle cervico-draphysaire du fémur gauche qui se trouve en rotation externe.

L'examen ophtalmologique :

Absence de nevome plexiforme des paupières

L'acuité visuelle est impossible à chiffrer.

La motilité oculaire montre une diminution de l'élévation à gauche.

L'examen bio-microscopique révèle des opacités cristalliniennes congénitales.

Le champ visuel et la tension oculaire sont normaux.

Au fond d'oeil : les papilles sont nettes, pâles, plus à droite qu'à gauche, il n'y a pas

de phakome irien mais une artériosclérose avec placard dégénératif chorio-rétinien sur la macula à gauche.

Laboratoire :

Calcémie : Il a été fait du 26 février au 5 juin 1970, 13 dosages, 93, 81, 80, 82, 83, 80 ↕ 83, 83, 82, ↕↕ 83, 84, 87, 89 mg/litre
Ceci donne une moyenne générale de 83,8 mg/litre.
La flèche indique le début d'un traitement par le calciféral.

D'abord 15 gouttes par jour pendant 3 semaines de calciférol faible puis 30 gouttes de calciférol fort pendant 2 jours. L'analyse des dosages montre une très légère augmentation de la calcémie qui reste toutefois inférieure à la normale.

Phosphorémie : Parallèlement 12 dosages du phosphore minéral sanguin ont montré une nette diminution par rapport au chiffre normal, 19, 19, 20, 19, 21, ↕ 28, 28, 33 ↕↕ 37, 38, 40, 42 mg/l.

L'action du traitement vitaminé ici est très nette sur le taux du phosphore sanguin. La moyenne avant le traitement est de 19,6 mg/l.
après le traitement est de 36,3 mg/l.

La phosphatase alcaline est à 5,5 unités B.

La calciurie des 24 heures est basse : 53, 78, 98, 75 ↕ 88, 88, 52, 73, 92, 58 soit une moyenne de 78 mg/l 24 heures.

L'épreuve au calcium 47 montre avant tout traitement par le calciférol un résultat en faveur d'un trouble de l'absorption
2e heure : 0,98 % D/l
4e heure : 0,88 % D/l

Après le traitement un résultat normal :
2e heure : 2,19 % D/l
4e heure : 1,73 % D/l

Le fonctionnement rénal :
urée : 0,12 g/l Hématies minute : 12.500
Leucocytes minute : 11.220
Pas de protéinurie ni glycosurie
chromatographie des acides aminés : normale
La réserve alcaline est à 40 volumes
clearance à la creatinine : 91, 98, 66
clearance au Phosphore : 16, 25, 5
Acide citrique.

Par ailleurs il n'y a pas de trouble du métabolisme des glucides : glycémie : 0,92 g/l
Bilan électrolytique : cl : 102 ; Na : 138 ;
K : 3,7.
Le cholestérol est à 1,55 et 2,10 g/l
les lipides à 7,30 g/l
Protides normaux
La vitesse de sédimentation : 26, 57
Numération globulaire :
GR : 4.460.000
GB : 4200 PN : 93 PE : 2 lympho : 2
moyens mononucléaires : 3.

Les catécholamines urinaires sont normales :
85 γ /24 heures.

Biopsie de la crête iliaque : 10 mars 1970.

Dans un os porotique, remaniement et retard de la minéralisation (bordures ostéoïdes nettes) donnent une image d'ostéodystrophie fibreuse.

Examen fonctionnel de la digestion.
Selle d'évacuation ralentie sans hypersecrétion.
Radiocinéma oesophagien perturbé.

Biopsie cutanée (24 mars 1970).

Le prélèvement permet d'identifier, sous un

épiderme légèrement atrophié une sclérose dermique très importante. Celle-ci de type collagène ne comporte aucune réaction inflammatoire. En surface, les formations annexielles papillaires sudoripares et sébacées sont rarefiées.

L'aspect histologique réalisé du fait de l'intensité de la sclérose dermique est compatible avec le diagnostic de sclérodermie

En résumé . Mme DIN... présente

- neurofibromatose cutanée
- ostéomalacie avec cyphose, déminéralisation avec stries de Looser Milkman
- bilan phosphocalcique perturbé
  calcémie basse,
  calciurie basse
  hypophosphorémie

Le traitement par la vitamine D élève un peu la calcémie, normalise la phosphorémie.

L'épreuve au Ca47 montre un défaut d'absorption du calcium. On pense à une ostéomalacie d'apport, l'épreuve sous traitement vitaminé normalise l'épreuve en Ca 47.

-:-

OBSERVATIONS RETROUVEES DANS LA LITTERATURE.

HERNBERG et EDGREN 1949.

Présentent le cas d'une femme de 39 ans, issue d'un milieu aisé, qui vers l'âge de 32 ans, commence à ressentir des douleurs osseuses dans la région sacrée et les pieds, surtout vives à la marche. En même temps apparaissent des neurofibromes évolutifs et des taches café au lait.

Depuis 2 ans, on note une impotence, quand elle est hospitalisée en 1947.

A l'examen :

- aspect général bon : taille : 1m47 - celle-ci diminuera de 10 cm au cours de l'évolution - existence d'une cyphose et d'une neurofibromatose typique.
- déformation des cotes et du sternum par ramollissement, tandis que la marche est pénible, douloureuse avec balancement du bassin.
- radiographies : déminéralisation diffuse - on compte une quarantaine de pseudo fractures de Looser Milkman.
- calcémie : 98 à 112 mg/1000 P sanguin : 23 mg/1000

Un traitement par 11 millions d'unités de Vitamine D et 500 grs de calcium pendant 3 mois permet d'obtenir 11 mois après l'arrêt du traitement, une grosse amélioration clinique et radiologique.

Il n'y a pas d'hérédité de neurofibromatose.

KOLLER 1950.

C'est le cas d'un homme de 53 ans qui, depuis 10 ans, à la suite d'une chute sur le dos, souffre de douleurs vertébrales.

A l'examen :

- neurofibromatose typique
- cyphoscoliose avec diminution de la taille de 1m43 à 1m35 à l'âge de 46 ans.
- radiographies du squelette : importante déminéralisation avec stries de Looser Milkman.
- biologie : calcémie : 83 à 100 - phosphorémie basse : 13 à 20
- biopsie osseuse : ostéomalacie typique.

L'auteur pense à une association entre l'ostéomalacie et la neurofibromatose et à l'existense d'un facteur digestif surajouté (stéatorrhée)

PICARD-HOREAU-KERNEIS 1952 et 1955.

Il s'agit d'une femme de 40 ans, cultivatrice ; à 32 ans, elle devient aménorrhéique à la suite des bombardements et commence à souffrir de pénibles douleurs de la colonne vertébrale et des articulations qui ne vont cesser de s'accroitre jusqu'à l'impotence.

A l'examen :

- on note une bradypsychie
- une neurofibromatose : taches pigmentaires et mollusca pendula
- cyphoscoliose avec déformation du thorax et des membres
- déminéralisation de tout le squelette : hyperclarté diffuse, bassin ostéomalacique, vertèbres de poisson, stries de Looser Milkman sur cubitus, Fémur, péroné, cotes.

- déformations des cotes, des membres supérieurs et inférieurs.
- biologie : hypocalcémie : 86 à 95 mg. Hypophosphorémie : 25
- Histologie : dédifférenciation aréolaire des travées ostéoïdes des os haversiens, état protéique acalcique et ablastique.
- hypercalciurie : 183 à 340 mg/24 heures

A l'autopsie : à côté de lésions banales, témoins d'une glomérulo néphrite subaiguë, il existe une hypoplasie de la thyroïde et de la surrénale.

Les auteurs éliminent une ostéomalacie de carence (maraichère) une cause rénale (lésions banales)

Ils pensent à une dysplasie congénitale et héréditaire.

NORDIN-FRASER- 1953

Cette observation concerne une femme de 33 ans qui développa dans l'enfance une cyphoscoliose puis de violentes douleurs avec tendance aux fractures, depuis l'âge de 20 ans - 2ans avant son admission en 1953, elle était impotente. Sa mère avait une neurofibromatose.

A l'examen :

- nanisme : 1m21 avec cyphoscoliose
- lésions de neurofibromatose sur tronc, visage, membres
- déminéralisation du squelette avec bassin ostéomalacique, fractures et pseudo fractures de Looser Milkman.
- biologie : hypophosphorémie : 15 mg/1000. phosphaturie élevée : 500 mg/24h. le phosphore du sang tombe à zéro à un moment où elle ne s'alimentait plus.

Le phosphore sanguin revint à la normale grace à de fortes doses de Vitamines D (50.000 u à 250.000 unités par jour)

SWANN 1954 présente plusieurs cas :

1er cas : une malade de 52 ans explorée par DENT. Elle est bien portante jusqu'en 1945 où elle ressent de violentes douleurs osseuses qui augmentent et la rendent grabataire.

- Il n'existe pas d'histoire familiale de neurofibromatose.

A l'examen :

- elle présente une cyphose connue depuis la naissance
- neurofibromatose cutanée confirmée par biopsie
- radiographies : nombreuses pseudo fractures de Milkman, ostéolyse de certaines phalanges, bassin ostéomalacique : une intervention orthopédique fut pratiquée sur une fracture du fémur mais on obtient une pseudarthrose
- biologie : phosphore sanguin toujours bas, phosphaturie normale, balance calcique négative. Excrétion anormalement haute du calcium par l'intestin, plus de la moitié d'une injection intra veineuse de calcium apparait dans les fèces.

On note une amélioration clinique et radiologique très importante grâce à de très fortes doses de vitamine D : 1 million d'unités par jour et une prise élevée de calcium. Le phosphore sanguin revient à la normale et la balance calcique est moins négative.

2e cas : un sujet âgé de 57 ans, exploré par Querido, bien portant jusqu'en 1950, date à laquelle il se plaignit de douleurs osseuses.

A l'examen : une cyphoscoliose sévère apparue tôt dans sa jeunesse
: une neurofibromatose cutanée avec éléments nombreux, confirmée par biopsie et taches "café au lait"

- radiographies : raréfaction osseuse et fractures de Looser-Milkman sur les branches pubiennes et la clavicule droite
- biologie : calcémie normale : 102 pour 1000. phosphore sérique bas : 19 à 21
- calciurie : 50 mg/24 heures, l'excrétion calcique dans les selles excède l'ingestion et le calcium urinaire excrété ne représente que 10 pour 100 de l'excrétion totale.

De fortes doses de vitamine D n'ont que peu d'influence sur les constantes biochimiques.

3e cas : est une observation personnelle concernant une femme de 58 ans qui devint grabataire 2 ans avant d'être examinée.
Elle présente des antécédents familiaux de neurofibromatose.

A l'examen :

- il n'existe pas de cyphoscoliose
- Présence d'une neurofibromatose cutanée avec de nombreux neurofibromes et taches "café au lait"
- radiographies : on note l'existence d'un bassin ostéomalacique et de nombreuses stries de Looser Milkman (branches pubiennes, épaules, membres inférieurs)
- biologie : calcémie normale - phosphore constamment bas - excrétion excessive de calcium dans les fèces.

Swann fait encore allusion à l'observation de NORDIN, à celle de Lievre (1950) et une observation d'ALBRIGHT dont il ne donne aucun détail.

RIBIERE : 1954 - thèse faite sous l'inspiration de Worms

une femme de 57 ans présente des algies osseuses brutales des membres inférieurs et du membre supérieur gauche en 1951 - elle est très vite impotente car ses douleurs sont très vives lors des mouvements, elle accusait des douleurs dorsales depuis une vingtaine d'années avant cette exacerbation brutale qui la conduisit rapidement vers la mort en 1954.

A l'examen :

- cyphoscoliose : taille 1m50, extrême maigreur
- neurofibromatose cutanée avec mollusca pendula et taches café au lait sur une pigmentation diffuse.
- atrophie musculaire importante avec blocage presque complet des articulations coxo-fémorale.
- radiographies : déminéralisation intense, nombreuses fractures et stries de Looser Milkman. bassin ostéomalacique, vertèbres dorsales aplaties, ostéolyses de certaines phalanges. Pseudo-arthrose des cubitus
- biologie : calcémie normale : 103, Hypophosphorémie : 25
- biopsie : lamelles osseuses d'aspect normal et au contact de celles-ci des masses de tissu fibreux pauvre en cellules.

SAVILLE : 1955

présente l'histoire clinique d'un homme de 55 ans qui depuis 7 mois a des douleurs dorsales qui gagnent les épaules et le membre inférieur gauche au point de le rendre bientôt grabataire.

Antécédents paternel et maternel de neurofibromatose.

A l'examen : nanisme avec cyphoscoliose, bra-

dypsychie
- neurofibromatose cutanée : pigmentations et tumeurs
- déformations du membre inférieur droit avec atrophie musculaire de la jambe droite, on note de multiples fractures de côtes, des pseudo-fractures de Looser Milkman, une pseudoarthrose du péroné gauche avec une déminéralisation (Tibia et péroné) diffuse
- biologie : calcémie normale : 99, Hypophosphorémie : 22, Hyperglycinurie
- biopsie osseuse : tissu ostéoïde en large bande de tissu pâle à la surface de l'os compact et spongieux ainsi qu'un aspect d'ostéoporose. un traitement par 400.000 unités de calciférol par jour permet de positiver la balance calcique. Ultérieurement la moitié de cette posologie permet le maintien d'une phosphorémie normale et la rémission de tout symptome clinique et la guérison des pseudofractures. L'auteur pense à un défaut tubulaire rénal congénital.

BALSAN , 1967

Le début des troubles chez cet enfant né en 1949 remonte à l'âge de 5 ans. Apres des céphalées accompagnées de tuméfactions frontales, apparurent des déformations osseuses et une faiblesse musculaire entrainant l'impotence. A 8 ans il est grabataire avec des douleurs osseuses vives.

A l'examen :

- cyphoscoliose
- déformations très importantes épargnant seulement les mains et les pieds.
- radiographies : déminéralisation d'une intensité étonnante : corticales en feuille de cigarette, stries de Looser Milkman nombreuses, absence partielle de l'aile gauche du sphénoïde
- explorations métaboliques : calcémie : 92 mg/l

hypophosphorémie : 10 à 14 mg/l. Calciurie : 1,1 à 2,5 mG/l / 24 heures. Phosphatase alcalines : 25 UB. Bilans du calcium et du phosphore : négatif.
amino-acidurie à la limite supérieure de la normale.

Il fallut 400.000 U/24 heures de vitamine D pour obtenir une amélioration clinique avec reprise de la croissance et reminéralisation du squelette.

Les auteurs pensent à une neurofibromatose en raison d'antécédents familiaux (mère et père ont tâches "café au lait", un frère a été opéré d'une tumeur sous-cutanée de nature non précisée), de l'absence d'une partie du sphénoïde et de la survenue d'un anévrisme carotidien en 1966.

RECORDIER 1970.

Cet homme de 61 ans est admis en 1949 pour une impotence survenue à la suite de douleurs osseuses qui ont augmenté progressivement depuis 10 ans et d'une fracture de jambe (1947).

A l'examen :

- neurofibromatose cutanée avec taches "café au lait" et mollusca pendula.
- Radiographies : très importante déminéralisation du crâne, du rachis, bassin, membres : images de fractures consolidées de la jambe et de l'humérus , stries de Looser Milkman au niveau du bassin.
- biopsie osseuse : augmentation de la masse osseuse avec hyperostéoïdose et moelle fibrillaire.
- biologie : calcémie normale, hypophosphorémie: 19 mg/l. Calciurie normale, augmentation dis-

crète des phosphatases alcalines, bilan calcique négatif, clearance du phosphore : 20 ml/mn amino acidurie normale, glycosurie provoquée,

L'hypercalcémie provoquée entraîne une augmentation transitoire de la phosphorémie et de la calciurie.

L'exploration au calcium 45 révélè un pool à la limite inférieure de la normale.

Un test thérapeutique au phosphore (1, 5g/jour) entraîne une augmentation du phosphore sanguin et une diminution de la calciurie.

Un test thérapeutique à la vitamine D : 7,5 mg/jour pendant 10 jours permet l'augmentation discrète de la phosphorémie (de 18 à 24) et de la calcémie.

On note une amélioration clinique et le traitement est poursuivi avec 1,5 g de phosphore par jour et 15 mg de vitamine D par semaine.

		Age	Héré-dité	Al-gies	Taille	Cypho-se	Défor-mation	Evolution spontanée	PARTICULA-RITES
AUD...H.	n°1	41	+	+	1m39 ↓ 6 cm	+	+	Impotence en 2 ans	Paraplégie spasmodique
DUB...F.	n°2	55	0	+	1m40			Impotence 7 ans	Carence ali-mentaire, gastrite
CUM...H.	n°3	39	0	0		0	0		Comitialité examen systé-matique.
DIN...F.	n°4	42		+	petite taille	+	+	Impotence	Arriération mentale slcé-rodermie

AUTEURS									
HERNBERG H.	n°1	39	0	+	1m47	+	+	Impotence en 7 ans	
KOLLER F.	2	53	0	+	1m35	+		Evolution en 10 ans	Stéatorrhée
PICARD F.	3	40	0	+		+	+	Impotence en 8 ans et décès	bradypsychie
NORDIN F.	4	33	+	+	1m21	+		Impotence en 10 ans	
SWANN F. (DENT)	5	52	0	+				Impotence en 9 ans	
SWANN H. (Querido)	6	57	0	+		+		Evolution en 4 ans	

		Age	Hérédité	Algies	Taille	Cyphose	Déformation	Evolution spontanée	PARTICULARITES
SWANN F.	7	58	+	+		0		Impotence	
RIBIERE F.	8	57	0	+	1m50	+		20 ans de douleurs et en 2 ans impotence et décès	
SAVILLE H.	9	55	+	+	petite taille	+	+	Impotence en 1 an	bradypsychie
BALSAN H.	10	5	+ probable	+		+	+	Impotence en 3 ans	
RECORDIER H	11	61	+	+				Impotence en 10 ans	

	Déminé-ralisa-tion	Strie de Looser Milk.	Frac-ture	Casg	Ca ur mg/ 24h.	Psg	Pur	Cl.P	His-to.	Notes parti-culières
AUD...H 1	+	+	+	95 mg/ l	270	37 pis 20	280 mg/ 24h	11 à 15	OP OM	
DUD...F 2	+	+	+	73	40	25	500		OM	Carence ali-mentaire, gastrite
CUM...H 3	0	0	0	98	200	22	600	3	OM	Exploration systématique
DIN...F 4	+	+	0	90	75	I9	670	7 25	OM OP	Trouble de l'absorption du calcium (Ca 47)

		Déminéralisation	Strie de LooserM.	Fracture	Casg	Ca ur mg/24h	Psg	Pur	Cl P	Histo	Notes particulières
HERNBERG	1	+	+		98		23				
KOLLER	2	+	+		90		13			OM	Stéatorrhée
PICARD	3	+	+		90	250	25			OM	Glomérulonéphrite subaiguë, Hypoplasie thyroïde et surrénales
NORDIN	4	+	+		nl	15 ↓0	500				
SWANN (DENT)		+ ostéolyse	+	+	nl		bas	nl			excrétion anormalement forte par l'intestin de calcium
SWANN Querido	6	+	+		102		20				excrétion de calcium dans les selles excèdeles ingestions

SWANN	7	+	+	+	nl		bas				Excrétion excessive de calcium dans les fécès
RIBIERE	8	+ ostéolyse	+	+	103		25			OM	
SAVILLE	9	+	+	+	99		22			OM OP	Hyperglycénurie. Excrétion calcique élevée dans le fécès
BALSAW	10	+	+		92		10			OM	
RECORDIER	11	+	+	+	nl	nl	19		20		Absorption intestinale calcique diminuée

COMMENTAIRES

I. NOSOLOGIE.

Les observations que nous rapportons constituent un groupe homogène caractérisé par l'association

1. d'une neurofibromatose de Recklinghausen
2. d'une ostéomalacie très particulière sur le plan biologique
   - la calcémie est pratiquement toujours normale
   - La calciurie est toujours dans les limites de la normale, quelque fois élevée, rarement basse.

Ces deux éléments séparent nettement ces observations des ostéomalacies par carence ou mal absorption vitamino-calcique dont l'élément biologique est :
- une diminution du calcium sanguin
- une diminution du calcium urinaire

Par contre les troubles portent essentiellement sur le phosphore.

- La phosphorémie est constamment abaissée dans les observations complètement étudiées sur le plan biologique. Dans notre observation n°1 la phosphorémie s'est montrée une fois à 10 mg pour 1000 et dans l'observation de NORDIN elle a chuté de 15 à zéro à un moment ou la malade ne s'alimentait plus normalement.

- La phosphaturie est variable, souvent normale parfois élevée.

- La clearance du phosphore est généralement normale en dessous de 15 mais parfois augmentée.

Ces observations font donc partie du cadre des ostéomalacies hypophosphorémiques et font discuter leur appartenance au syndrome de FANCONI. Cependant on ne retrouve que très rarement une glucosurie et amino-acidurie : l'amino-acidurie est augmentée dans deux cas (observation n° 1 et le malade de BALSAN). Seul le cas de SAVILLE (1955) comporte une glycinurie.

La glucosurie existe dans 2 cas de DENT (1952) et RECORDIER a obtenu une glycosurie provoquée (1970). Dans nos observations, nous ne l'avons jamais constatée : donc dans l'ensemble, les éléments essentiels d'une néphropathie tubulaire proximale sont absents. Ces cas se présentent donc sous l'aspect biologique d'une hypophosphorémie idiopathique : cadre nosologique décrit par ALBRIGHT en 1937 et récemment étudié en FRANCE par LIEVRE et collaborateurs (1970).

La neurofibromatose semble constituer une association pathologique possible avec cette affection qui peut également coïncider avec d'autres tumeurs bénignes du tissu conjonctif.

L'existence d'une ostéomalacie avec hypophosphorémie idiopathique doit faire rechercher systématiquement une neurofibromatose avérée ou fruste.

II. FREQUENCE.

L'hypophosphorémie idiopathique est rare au cours de la neurofibromatose de Von Recklinghau-

sen. Il suffit pour s'en convaincre de consulter le travail de LIURE (1950) qui recense une douzaine d'observations depuis Hoisnard (1898) et surtout le travail de HUNT portant sur 192 malades qui ne retrouve aucun exemple.

De même Schmitt (1959) dans un ouvrage sur les formes viscérales des phacomatoses, si brillamment documenté par ailleurs, ne signale aucun cas d'ostéomalacie.

Hioco (1967)ne présente aucune observation dans une série de 10 cas d'ostéomalacie hypophosphorémique.

III. DESCRIPTION CLINIQUE ET RADIOLOGIQUE.

a. La neurofibromatose.

Le syndrome cutané qui permet de porter le diagnostic de neurofibromatose affection décrite en 1882 par Von Recklinghausen, n'offre aucune particularité.

En effet il existe :

1. Des formations dermo-épidermiques et sous-cutanées, molluscum pendulum, fibro-molluscum et neurofibromes. Ceux-ci prédominent au niveau du tronc et à la racine des cuisses mais on a pu en noter sur les doigts (obs. n° III). Dans certains cas, les poussées évolutives sont fréquentes (HERNBERG). Dans d'autres, les nodules ont un aspect inflammatoire (obs. PICARD), voire même montrent l'existence d'une suppuration (dans notre cas n° III). Le prélèvement n'a montré que de rares cellules desquamatives sous germe au niveau de cette tumeur thoracique indolore.

Les neurofibromes ont été confirmés par des biopsies dans plusieurs des observations pré-

sentée.

Dans l'une d'elles, le malade présente un nevrome plexiforme de la paupière gauche (n° III).

2. Des tâches "café au lait"

PIERRE MARIE et LANDOWSKY ont signalé en 1894 l'association aux tumeurs neuropigmentées, ces tâches pigmentaires.

Nous les retrouvons dans toutes les histoires cliniques de nos malades : leur nombre est vairable et leur siège plus volontiers au niveau du tronc et des membres. Elles révélent 2 aspects : tantôt ponctiformes ressemblant à de simples éphélides, tantôt beaucoup plus étendues de 1 à 4 cm de diamètre, toutefois dans un de nos cas, il existe une tache très importante de la région lombaire à la racine des cuisses (n° IV).

Ces tumeurs cutanées et taches "café au lait' existent parfois dès la naissance mais peuvent apparaître ultérieurement (enfance, adolescence mais quelquefois en même temps que les premiers signes de l'affection osseuse (HERNBERG).

Nous n'avons pas retrouvé d'éléments en faveur d'un développement du processus neurofibromateux au niveau du système nerveux central ou périphérique ni aucune atteinte viscérale, toutefois ces dernières sont souvent muettes (schmitt 1964).

Parmi les troubles qui, sans être fréquents, ne sont pourtant pas exceptionnels au cours de la neurofibromatose, il existe chez deux de nos malades des crises comitiales (obs. n° III et IV) et une débilité voire arriération mentale (n° IV et SAVILLE).

C'est d'ailleurs à l'occasion d'une crise comitiale, qu'il a été permis, par un examen systématique, de découvrir une ostéomalacie hypophosphorémique dans notre observation III.

Enfin un facteur héréditaire est présent dans la moitié de nos cas. La tare se transmet en effet sur le mode dominant et l'expressivité de l'affection est variable : altérations osseuses, tumeurs nerveuses ou viscérales, atteintes endocriniennes et des organes des sens : dysembryoplasie neuro-ecto-mésodermique (BORBERG, 1951).

En ce qui concerne le seul malade où le syndrome cutané est absent, le diagnostic de neurofibromatose n'est pas certain mais fort probable en raison d'antécédents familiaux (tâches pigmentaires et tumeur cutanée), de l'absence partielle de la paroi orbitaire postérieure et la survenue d'un anévrysme carotidien (BALSAN).

Il s'agit en général d'une neurofibromatose typique.

b. L'ostéomalacie

Les premières observations présentant un tableau de déminéralisation diffuse du squelette associé à une neurofibromatose, datent de la fin du siècle dernier (Hoisnard 1898, Pierre Marie et Couvelaire, 1900). Gould en 1918 rapporta un cas typique dont il a la confirmation histologique.

I. Age et signes de début :

L'affection osseuse se révèle en règle tardivement entre 50 et 60 ans (pour 8 de nos malades). Souvent ce sont des algies osseuses et musculaires qui amènent à consulter. Ces douleurs siègent dans la région vertébrale lombosacrée, mais parfois dans les articulations des membres. Elles s'étendent rapidement à tout le corps et deviennent très souvent insupportables, entraînant par leur acuité une impotence plus ou moins totale. On note également

une asthénie sur laquelle beaucoup d'auteurs ont insisté.

Un seul de nos malades ne présente aucune symptomatologie fonctionnelle. Il s'agit d'une ostéomalacie découverte lors d'un examen systématique (n° III). Dans un cas il existe une hyperesthésie cutanée très violente (PICARD). Enfin le début de la maladie est très précoce dans l'observation de BALSAN: 5 ans.

II. L'affection atteint les deux sexes avec une fréquence identique.(Contrairement à l'avis de Chaouat : 7 F pour 3 H).

II. EVOLUTION.

L'allure clinique revêt l'aspect d'une ostéomalacie dont l'évolution est rapide et grave.

Sur le plan morphologique, il s'agit dans la majorité des cas de sujets de très petite taille. La moitié de nos malades mesurent entre 1m21 et 1m47. Il n'est pas rare qu'en quelques années, ils perdent encore plusieurs centimètres (6 cm pour le cas n° 1, 10 pour le malade de Koller). Il s'agit donc d'un aspect très particulier d'autant plus qu'ils présentent souvent une cyphoscoliose et des déformations des membres (6 cas). La cyphoscoliose existe dans les 2/3 des observations que nous présentons. Elle peut être notée dès la naissance mais parfois seulement être apparue progressivement au cours de l'enfance (2 cas) mais il n'existe pas d'anomalie vertébrale congénitale qui puisse l'expliquer.

Le syndrome osseux entraîne donc des souffrances très violentes et des difformités (aggravées aussi par la survenue de fractures fréquentes au cours de l'évolution). Cette évolution sévère s'installe dans l'ensemble sur une période de 5 à 10 ans et conduit à un état grabataire. Mais

dans quelques cas, l'affection entraîne une impotence en l'espace de quelques mois

Ainsi sur le plan clinique nous retiendrons :
- une maladie sévère par l'intensité de son syndrome osseux et la rapidité de son évolution puisqu'il aboutit parfois à la cachexie voire la mort (2 cas).

III. EXAMEN RADIOLOGIQUE.

Le squelette montre un tableau de déminéralisation diffuse que traduit l'hyperclarté constatée pratiquement sur toutes les radiographies osseuses de nos malades. Les corticales sont amincies, le rachis plus ou moins transparent est constitué de vertèbres biconcaves, aplaties ou déformées, on note également l'importance de la déformation cyphoscoliotique de siège le plus souvent dorsal haut en dont la courbure est aiguë, courte.

Le bassin prend dans de très nombreuses observations une déformation en coeur de carte à jouer avec parfois protrusion acétabulaire bilatérale et fermeture de l'angle cervico-diaphysaire des fémurs (n° IV).

On note également des raccourcissements et déformations des membres qui peuvent atteindre une importance considérable : en effet chez l'enfant de BALSAN, elles n'épargnent que les mains et les pieds.

Il existe en outre un syndrome de Looser-Milkman absolument constant. Les pseudofractures sont souvent très nombreuses (HERNBERG en compte une quarantaine chez son malade). Elles siègent un peu partout mais prédominent sur les branches ischio et ilio pubiennes du bassin où elles sont symétriques. Mais elles se rencontrent

aussi sur les cotes (presque toutes dans les cas de Saville et notre observation n° IV). On peut également en trouver ailleurs.

Dans quelques cas, la raréfaction osseuse est tellement intense qu'il se forme des géodes ou même une véritable ostéolyse (certaines phalanges dans le cas de RIBIERE).

On note enfin la présence de fractures récentes ou anciennes souvent non consolidées avec pseudarthrose (SAVILLE). Signalons, à ce propos, qu'un tiers des malades ont présenté au cours de l'évolution une ou plusieurs fractures parfois pour un traumatisme insignifiant, celles-ci se voient assez fréquemment au niveau des fémurs et contribuent à accélérer l'apparition de l'impotence.

IV. HISTOLOGIE.

Les examens biopsiques se pratiquent sur les crêtes iliaques mais aussi au niveau des cotes et de l'humérus (n° 1). Nous avons le résultat de 8 examens histologiques qui ont montré dans 7 cas un aspect ostéomalacique typique avec bordures ostéoïdes. Dans trois observations il s'y ajoute sous forme d'une raréfaction et amincissement des travées osseuses un aspect ostéoporotique (n° I et IV, Saville).

Par ailleurs les corticales sont minces, avec raréfaction des ostéocytes, déminéralisation et remaniement architectural. Destructions par endroits, appositions calcifiés dans d'autres traduisent la minéralisation partielle et irrégulière du tissu ostéoïde.

Enfin, il existe en plus un aspect de neurofibrome intra osseux dans notre observation n° III.

Une seule vérification anatomique a pu être faite sur les deux malades décédés . elle a montré l'existence d'une glomérulonéphrite subaiguë banale et surtout une hypoplasie marquée de la thyroïde et de la surrénale.

Nous ajouterons l'examen pratiqué sur le malade de Gould (1918) qui a révélé une hypophyse normale et un aspect ostéomalacique typique au niveau des os : tissu ostéoïde et décalcification (os mou).

IV. EXPLORATIONS METABOLIQUES.

1. La calcémie est dans la grande majorité des cas normale ou sensiblement normale : un seul malade présente un calcium sanguin faible à 73 mg/litre (n°2) (facteur carentiel surajouté).

2. La calciurie est variable, le plus souvent normale dans l'ensemble de nos observations (non toujours précisée) : en ce qui concerne nos propres malades : 2 présentent une calciurie normale, un autre une calciurie très faible (40 mg/24 heures par calcémie de 73 mg/l), enfin une calciurie faible entre 50 et 75 mg/24 heures pour une calcémie de 90 mg/l (obs. n°II)

Dans les 11 observations, la calciurie est normale dans 2 cas, les autres n'étant pas précisées et probablement de ce fait normales :

3. La phosphorémie.
Le taux normal varie avec l'âge et le sexe si bien ques les limites ne sont pas les mêmes pour tous les auteurs :
BORLE : 31 à 62 mg/l ; NORDIN : 25 à 45 ; HIOCO : 28 à 45.

Nous retiendrons comme limite inférieure, celle qui est retenue par LIEVRE : 27.

3. L'hypophosphorémie est l'élément absolument constant dans tous les cas que nous présentons. Les limites extrêmes sont de 10 à 25 mais précisons que dans une observation, la phosphorémie est tombée à zéro (NORDIN).

4. La phosphaturie est normale ou légèrement élevée : 500 à 700 mg/24 heures.

5. La clearance du phosphore est normale dans un cas (de 3 à 15) RECORDIER signale une clearance un peu élevée à 20 ml/min.

6. Les phosphatases alcalines sont élevées pour notre cas n° I (8 UB) normales dans les autres observations : < 5.

7. La glycosurie est absente dans nos cas. Seul RECORDIER signale une glucosurie lors d'une épreuve provoquée. DENT en présente 2 cas en 1952.

8. L'amino-acidurie est toujours normale sauf une glycinurie (SAVILLE). Le cas de SAVILLE semble se rapprocher de l'affection isolée par DENT (1956) d'ostéomalacie hypophosphorémique avec glycinurie. Mais ce trouble de l'amino-acidurie, différent de ce que l'on observe dans le syndrome de FANCONI, n'est pas élucidé.

9. Enfin, nous n'avons jamais constaté de troubles de l'équilibre acido-basique.

VI. NATURE ET PATHOGENIE DE L'HYPOPHOSPHOREMIE

Tous les caractères que nous venons d'exposer apparentent très étroitement l'ostéomalacie de la neurofibromatose à l'affection décrite habituellement sous le nom d'hypophosphorémie idiopathique.

Cette affection est décrite pour la première fois en 1937 par ALBRIGHT, BUTLER et BLOOMBERG à propos d'un garçon de 16 ans souffrant depuis l'enfance de rachitisme avec hypophosphoremie, insensible aux doses habituelles de vitamine D. Le nom donné à la maladie est "rachitisme vitamino-résistant". ALBRIGHT propose une théorie pathogénique selon laquelle le trouble initial est une malabsorption calcique par l'intestin, tendant à abaisser la calcémie. Les parathyroïdes réagissent en rétablissant une calcémie normale, mais, ce faisant, elles provoquent une augmentation du phosphore urinaire et une baisse du phosphore plasmatique. Cette théorie est maintenant discutée mais n'a jamais pu être totalement contredite.

Pourtant quelques années plus tard, d'autres exemples de cette affection sont publiés sous des dénominations différentes qui impliquent une autre pathogénie. FANCONI et GIRARDET, en 1952 proposent le terme de "diabète phosphoré" et DENT, la même année, celle de "rachitisme d'origine tubulaire avec perte de phosphore". Ces deux auteurs pensent que le trouble essentiel est une diminution de la réabsorption tubulaire au phosphore, déjà evoquée par ROBERTSON (1942).

La maladie est surtout connue chez l'enfant mais elle peut également survenir chez l'adulte chez qui le premier cas est décrit en 1947 par MAC CANCE, FALKSON, en 1958, en retrouve 12 cas ayant débuté après l'age de 14 ans et WILSON (1965) en publie une importante série.

Elle comporte dans un tiers des cas environ, une incidence familiale, découverte par CHRISTENSEN (1941) et étudiée depuis sur de nombreuses familles. Le mode de transmission est, lui aussi, discuté habituellement, il s'agit d'une transmission dominante liée au sexe (Winters 1958). On retrouve, dans les familles, des sujets

hypophosphorémiques sans lésions osseuses.

Plus récemment, un certain nombre d'observations ont été publiées sous d'autres appellations "hypophosphatémie familiale" (White 1968) "ostéomalacie hypophosphorémique" (DENT, 1964, SALASSA, 1969) "rachitisme (ou ostéomalacie) vitamino-résistant hypophosphorémique familial" (WILLIAMS, 1967 ; RIGGS, 1969) et bien souvent encore "rachitisme (ou ostéomalacie) vitamino-résistant" appelation trop imprécise à notre avis, car le terme peut s'appliquer à plusieurs affections différentes (ROGER, 1957 ; FRAME, 1958) et que nous proposons d'abandonner définitivement.

Nous préférons le terme d' "ostéomalacie hypophosphorémique idiopathique" pour les cas observés chez l'adulte, qui feront seuls l'objet de ce chapitre. Le tèrme à l'avantage de ne préjuger d'aucune étiopathogénie, et d'exprimer l'ignorance totale dans laquelle nous sommes encore du mécanisme de la maladie dont l'unicité elle-même est discutée.

Les ostéomalacies hypophosphorémiques idiopathiques de l'adulte ne sont pas exceptionnelles . 8 cas présentés par LIEVRE et ses collaborateurs (1970). L'étude de la littérature met en évidence une légère prédominance masculine, en accord avec la plus grande fréquence, dans les formes familiales, de femmes hypophosphoremiques non ostéomalaciques.

Le mode de début se présente de deux façons fort différentes :

- tantôt, dans la moitié des cas pour Wilson (1965) il s'agit d'un malade de petite taille, ayant souffert dans l'enfance de troubles d'allure rachitique, et gardent quelques déformations Puis la maladie paraît s'améliorer, l'adolescence

les 3e et 4e décades se passent normalement, puis apparaissent des douleurs osseuses, musculaires, une perte de taille. Cette reviviscence de la maladie peut être déclenchée par une grossesse, ou survenir spontanément (TAPIA, 1964), ces cas sont, bien entendu, des formes à début infantile et à évolution partiellement régressive, récidivant à l'âge adulte. Certaines peuvent guérir spontanément (DENT, 1964).

- tantôt, il s'agit d'un adulte sans histoire pathologique commençant à souffrir de son squelette, habituellement entre 30 et 40 ans.

Contrairement au syndrome de FANCONI, il n'existe pas de cause déclenchante connue à la maladie. L'enquête familiale peut parfois faire découvrir d'autres cas : il peut s'agir de rachitismes francs, de sujets de petite taille peu atteints, ou d'hypophosphorémies asymptomatiques (WILLIAMS, 1967). La transmission génétique se fait habituellement selon le mode dominant lié au sexe (WINTERS, 1958 ; BURNETT, 1964 ; FALLS, 1968, etc...) mais il existe quelques cas de transmission autosomique dominante (HARRISON, 1960 ; PRADER, 1961°.

L'allure clinique de la maladie chezl'adulte est celle d'une ostéomalacie évolutive marquée par des douleurs rachidiennes, une diminution de la taille, une asthénie chronique. Des douleurs articulaires sont signalées par Rose (1964). Rapprochées des douleurs rachidiennes, de la raideur, elles expliquent que plusieurs cas aient été pris pour des spondylarthrites ankylosantes (BLACKARD, 1962 ; DE SEZE, 1962 ; NAGANT de Deuxchaismes, 1967, LIEVRE 1970) ou pour des coxopathies (JUSTIN BESANCON, 1945).

L'examen radiologique montre les signes habituels de l'ostéomalacie ; les fractures de Looser-Milkman sont pratiquement constantes.

Les berges des sacro-iliaques sont floues (de SEZE, 1962). Il existe parfois des calcifications exubérantes des insertions tendineuses (FALLS, 1968 ; PATTON, 1968). Dans les formes ayant débuté dans l'enfance, des déformations osseuses sont possibles : coxa vara, incurvation du tibia.

La biologie permet le diagnostic dès l'examen standard :

- La calcémie est le plus souvent normale. Il n'y a jamais d'hypercalcémie spontanée, mais parfois une hypocalcémie qui reste toujours discrète.

- La calciurie est normale dans la plupart des cas : parfois, elle est basse, parfois il existe une hypercalciurie.

- les phosphatases alcalines sont élevées de façon habituelle mais plutôt moins que dans les ostéomalacies d'apport.

- La phosphorémie est basse dans tous les cas, effondrée même au-dessous de 10 mg dans de rares observations.

- La phosphaturie est appréciée de façon très diverse dans les travaux de la littérature et bien souvent les références normales ne sont pas données. Beaucoup d'auteurs parlent d'hyperphosphaturie ou d' "hyperphosphaturie relative" par rapport à l'hypophosphorémie. WILSON (1965), MAGID (1966) trouvent, que la phosphaturie des 24 heures ne dépasse pas ou peu la phosphaturie d'un sujet normal (sous régime à 800 mg de phosphore). Cela suggère que le rein aurait perdu une fonction d'épargne du phosphore, mais rien ne permet d'établir la validité physiologique de cette notion.

L'étude plus fine de l'excrétion rénale fait

apparaître dans beaucoup d'observations une augmentation de la clearance du phosphore. Certains chiffres sont normaux forts (FALLS : 14, NAGANT: 13) mais la plupart dépasse la limite supérieure de la normale, c'est à dire 15 pour Lièvre et collaborateurs et pour KYLE, 16 pour WILSON (1965)/

La réabsorption tubulaire est en général abaissée, mais de façon très variable suivant les cas. Elle se situe parfois à la limite inférieure de la normale placée par FIELD (1960) à 77. Le TmP est habituellement abaissé mais LAFFERTY (1963) le trouve normal.

L'index d'excrétion phosphorée de NORDIN, qui tient compte de la phosphorémie est normal dans les cas de Lièvre.

Ces constatations sont en faveur de l'existence possible d'un trouble de la réabsorption tubulaire du phosphore, mais la nature de celui-ci reste actuellement inconnue.

Les variations de l'élimination du phosphore provoquées par les perfusions calciques ou phosphorées et par la parathormone donnent des résultats parfois discordants.

La mesure de la clearance du phosphore ou du TRP avant et après perfusion intra-veineuse de calcium, à la dose de 15 mg/kg selon la technique de Kyle (1962) ou à la dose de 25 mg/kg selon notre technique, montre dans tous les cas (sauf un de LAFFERTY et deux de MAGID (1966) comportant une glycosurie), une diminution très importante de la phosphaturie qui est parfois voisine de zéro (BLACKARD, 1963 ; LAFFERTY, 1963, FALLS, 1968) d'où une clearance très basse et un TRP fort. LIEVRE et ses collaborateurs observent également cette réponse dans leurs observations. Elle est identique à celle des sujets

normaux et des malades porteurs d'un hyperparathyroïdisme secondaire ; cet argument est souvent avancé en faveur d'un hyperfonctionnement parathyroïdien conformément à l'hypothèse d'ALBRIGHT. Cette réponse paraît différente de celle que l'on observe au cours du syndrome de FANCONI, ou la clearance change peu après la perfusion, constatations faites par LIEVRE et CAMUS (1970), LESTRADET et ROYER (1958) et par WILSON (1965) mais en contradiction avec HAQUANI (1962)

Les perfusions du phosphate augmentent la phosphaturie en même temps qu'elles font baisser la calcémie. Il arrive que la clearance du phosphore soit supérieure dans ces conditions, à la clearance glomérulaire (SEGAR, 1956 ; LAFFERTY, 1963 ; WILSON, 1965 ; STEENDIJK, 1968).

Les injections de parathormone n'augmentent pas la phosphaturie. BLACKARD (1962), SALASSA (1969) ne peuvent obtenir de réponse phosphaturique. Il en est de même dans un cas de la série de LIEVRE et ses collaborateurs. L'explication de ces anomalies n'est pas claire ; la réponse à la perfusion calcique montre que le tube est sapable d'améliorer la réabsorption du phosphore, compte tenu de la faible teneur en phosphore du filtrat glomérulaire ; nous ne savons pas si cet effet est lié à la suppression de la secrétion de parathormone, ni si celle-ci est normale ou excédentaire au cours du syndrome. Ces résultats s'opposent en principe à la théorie d'un trouble tubulaire primitif comparable au syndrome de FANCONI (WILSON). L'inertie du tube vis à vis d'une injection de 200 unités de parathormone est à noter. Les grandes hyperphosphaturies sous perfusion phosphorée réintroduisent la notion, si discutée, d'une secrétion tubulaire en phosphore.

Les études d'absorption phospho-calcique par l'intestin nous fournissent quelques éléments

intéressants mais parfois contradictoires.

Pour le calcium, JACKSON (1958) trouve une absorption nulle ; elle est abaissée dans les cas de BURNETT (1964) et de LITVAK (1968), à peine inférieure à la normale pour WILLIAMS (1966) et normale pour SAVILLE (1955), pour HIOCCO (1967) dans un cas comportant une glycosurie), alors qu'elle est abaissée dans un cas d'hypophosphorémie avec amino-acidurie. D'une façon générale l'absorption calcique paraît donc plutôt faible au cours de ce syndrome, Dans les cas ou elle a pu être mesurée, l'absorption calcique sous régime équilibré était normale (LIEVRE) (test au calcium 47, MASSIN).

L'absorption du phosphore est, bien entendu, capitale à connaître, au cours de l'ostéomalacie hypophosphoré idiopathique, car une malabsorption phosphorée pourrait expliquer, au moins en partie, l'hypophosphorémie. Des bilans pondéraux ont été pratiqués par STANBURY (1958), DANCASTER (1959), KYLE (1954) et montrent une hypoabsorption. CANIGGIA (1967) trouve, avec le radiophosphore, un taux plasmatique faible partiellement expliqué par une clearance rénale forte, alors que GUNTHER (1913) trouve plutôt une absorption forte. Ces travaux sont encore très fragmentaires : remarquons, là encore la différence entre la réponse rénale à la malabsorption phosphorée due aux alcalins et la persistance, ici, d'une phosphorurie normale ou élevée. La malabsorption phosphorée, même si elle est démontrée, ne saurait donc rendre compte à elle seule de cette variété d'ostéomalacie. Mme GERBEAUX-BALSAN (1965) a montré que la restriction calcique améliorait l'absorption du phosphore dans ce syndrome chez l'enfant.

Les bilans cinétiques au radiocalcium donnent des résultats variables LAFFERTY (1963) trouve un taux d'excrétion (Vo +) élevé de plus de deux

fois ; PIERCE (1964) obtient des résultats identiques. HIOCO (1967) trouve des chiffres un peu augmentés dans deux cas, normaux dans un cas. NAGANT de DEUXCHAISNES (1967), dans deux cas, obtient des chiffres normaux, et fait observer que les fractures sont capables d'augmenter de façon durable la vitesse de fixation ; il convient donc de ne pas étudier ces malades après des fractures ou des interventions orthopédiques. L'accrétion osseuse est augmentée par le traitement phosphoré et par la vitamine D.

En dehors de ces données concernant le métabolisme phosphocalcique, les examens montrent peu de choses :

- l'hydroxypolinurie est variable, normale ou augmentée
- acide citrique plutôt bas,
- les épreuves fonctionnelles rénales, hors les perturbations de l'élimination du phosphore sont normales ; il n'y a pas d'insuffisance glomérulaire pas d'acidose. Par contre une glycosurie est présente dans le cas de NAGANT de Deuxchaisnes, MAGID, RIGGS, BLACKARD, BURNETT. Il s'agit d'une glycosurie "rénale" de signification discutée : élément associé d'une tubulopathie proximale, ou trouble enzymatique fonctionnel secondaire à l'hypophosphorémie, comme le pense NAGANT de DEUXCHAINES. La glycosurie peut disparaître sous perfusion phosphorée. Par contre, FIELD (1960) exclut du syndrome les cas comportant une glycosurie ou une hyperamino acidurie.

La chromatographie des acides aminés, en effet montre parfois une tache prédominante de glycine (glycolle) : BURNETT (1964), FRAHE (1963), WILSON (1965). DENT (1956) a proposé d'isoler cette entité biologique, qui ne se distingue guère de l'ostéomalacie hypophosphorémique idiopathique. La glycinurie peut disparaître sans

traitement vitamino-phosphoré (KALL MEYER 1967). Elle peut se voir parfois dans les urines de sujets normaux (FRAME) si bien que l'autonomie de ce syndrome est douteuse.

Les examens anatomo-pathologiques sont obtenus surtout par prélèvements biopsiques. L'aspect de l'os est habituellement celui d'une ostéomalacie typique. ENGFELDT, ZETTERSTROM et WINBERG (1956) ont consacré un important travail à l'histologie osseuse du "rachitisme vitaminoresistant" basé sur l'étude de 4 cas de l'enfant. La présence de tissu ostéoïde en quantité importante est le fait dominant mais quelques aspects particuliers doivent être signalés :

- les lignes d'apposition sont souvent irrégulières, contournées, rappelant l'aspect en "puzzle" de la maladie de PAGET ;

- on peut voir des cavités de resorption ostéoclastique ;

- les ostéocytes sont normaux mais il existe des images de résorption périostéocytaires.

En micro-radiologie, les trabécules apparaissent irrégulièrement calcifiés : les cavités ostéocytaires ont des bords flous.

En diffraction aux RX, les cristaux sont désorientés, même dans les zones qui apparaissent normalement minéralisés avec d'autres techniques.

Les travaux ultérieurs ont confirmés dans ses grandes lignes les résultats de cette étude : PIERCE (1964) insiste sur l'augmentation de diamètre des canaux de havers et sur la juxtaposition de zones d'ostéoclasie et de zones de calcification souvent désordonnées. Il en résulte un aspect irrégulier des lignes d'apposition.

L'abondance de tissu ostéoïde reste une constatation fondamentale.

FRAME (1965) utilisant la tétracycline, trouve une insuffisance de minéralisation de l'ostéoïde à des marquages successifs. Il ne constate pas de zones de résorption ostéoclastique.

WILSON (1965) rencontre les mêmes aspects. Le traitement entraîne une guérison clinique, mais des quantités importantes de tissu ostéoïde persistent.

TAPIA (1964) trouve une ostéoporose associée chez une malade de 66 ans. Les biopsies rénales sont habituellement normales. WILSON (1965) trouve une absence de phosphatases dans les tubes proximaux. FRAME (1965) ne constate rien d'anormal dans un cas.

Les parathyroïdes ont été étudiées à l'occasion d'interventions exploratrices, de parathyroïdectomie ou d'autopsie. Elles ont parfois été trouvées augmentées de volume. Le plus souvent, elles sont normales (FRAME, 1965 ; McCANCE 1957 ; SALASSA 1969, RIGGS, 1969).

Les constatations biologiques et anatomiques faites au cours de l' "ostéomalacie hypophosphorémique idiopathique" sont, comme on le voit, souvent discordantes. Elles ne permettent pas de proposer un mécanisme physio-pathologique rendant compte de tous les aspects de l'affection.

Nous passerons en revue les différentes théories pathogéniques proposées.

- La plus ancienne est celle d'ALBRIGHT : elle suppose au départ une malabsorption calcique, entraînant une tendance à l'hypocalcémie, celle-ci entraîne une réaction parathyroïdienne qui ramène à la normale la calcémie mais entraîne

une fuite de phosphore par le rein. En faveur de cette théorie, on retrouve en effet dans un certain nombre de cas une diminution de l'absorption du calcium.

Plus rarement on peut noter une discrète hypocalcémie. Par contre, les parathyroïdes, lorsqu'elles ont été explorées sont le plus souvent normales. Ceci va à l'encontre de l'hypothèse d'un hyperparathyroïdisme secondaire ou un certain degré d'hyperplasie est la règle (WERNLY, 1946). L'aspect histologique de l'osn'est pas celui que l'on attend dans l'hyperparathyroïdisme secondaire : la résorption ostéoclastique est rare ; les images de résorption ostéocytaire ne sont pas liées avec certitude à un hyperfonctionnement parathyroïdien et sont inconstantes

Les épreuves de perfusion calcique entraînent une réduction très importante de la clearance du phosphore comme dans l'hyperparathyroïdisme secondaire mais aussi comme chez les sujets normaux. Dans les cas présentes par Lièvre et ses collaborateurs, les clearances sont normales avant la perfusion, ce qui ne cadre pas parfaitement avec une hypersecrétion de parathormone.

La théorie d'ALBRIGHT met en avant une malabsorption intestinale du calcium : c'est ici qu'intervient la notion de "vitamine résistance" la cellule intestinale étant supposée réfractaire à l'action de la vitamine D. Aucun argument précis ne va étayer cette hypothèse. Il serait toutefois intéressant de tester l'action du 25-hydroxycholecalciferol, métabolite actif de la vitamine D (de Luca 1968) dans ces cas. Le test pourrait d'ailleurs ne pas être démonstratif si le trouble consistait en une mauvaise utilisation par la cellule et non en un trouble du métabolisme de la vitamine D, explication proposee par Avioli (1967) qui trouve une insuf-

fisance de conversion en métabolites actifs dans le rachitisme "vitamino-resistant").

A la théorie d'ALBRIGHT s'oppose celle de FANCONI et de DENT ; elle met l'accent sur un déficit de la réabsorption tubulaire du phosphore. Il s'agirait donc de "diabètes phosphorés" très proche du syndrome de FANCONI, d'autant plus qu'une glycosurie fréquemment signalée oriente nettement vers un trouble tubulaire (Saville).

La plupart des observations de la littérature font état en effet d'une augmentation de la clearance du phosphore et d'une diminution du TRP. LIEVRE et ses collaborateurs observent que leurs cas ne comportent pas d'augmentation nette de la clearance, ni hyperphosphaturie si l'on compare les chiffres quotidiens d'excretion à ceux des sujets normaux, si bien que la notion de "diabète phosphoré" leur paraît discutable, à ce stade de l'évolution tout au moins.

Les résultats des épreuves de perfusion calcique vont également à l'encontre de cette théorie (BLACKARD) : la clearance du phosphore est alors presque nulle, ce qui implique que les cellules tubulaires n'ont pas perdu leur potentiel de réabsorption, contrairement à ce que nous observons avec WILSON (1965) dans le syndrome de FANCONI. Enfin cette théorie n'explique pas la baisse de l'absorption calcique et phosphorée que l'on constate parfois.

Les incompatibilités entre ces deux théories laissent place à d'autres hypothèses, ainsi qu'à l'opinion qu'il existerait plusieurs variétés d'ostéomalacies hypophosphorémiques (JACKSON, 1958, FRAME, 1965 ; FAUS, 1968) pouvant aboutir finalement à un syndrome clinique et biologique commun, à quelques détails près. L'hypophosphorémie à elle seule pourrait expli-

quer la détérioration secondaire de certains systèmes enzymatiques, comme le malabsorption phosphorée entraine une baisse de l'ATP plasmatique chez le poulet (BISHOP 1958).

D'autres hypothèses pathogéniques sont donc possibles :

- anomalie de l'ostéoblaste (ENGFELDT, 1956 ; FROST, 1963) expliquant par un mécanisme intrinsèque les troubles de la croissance et de l'édification du squelette ; mais le cartilage de conjugaison se calcifie normalement dans un milieu normal (FRASER cité par WILLIAMS, 1966).

- anomalie de la perméabilité au phosphore des cellules intestinales, et rénales, expliquant à la fois la malabsorption phosphorée et la mauvaise réabsorption tubulaire, le rein ne pouvant augmenter la réabsorption tubulaire au prorata de la malabsorption intestinale comme cela se produit lors des dépletions phosphorées par l'alumine.

- anomalies des systèmes de transport du phosphore dans les cellules spécifiquement concernées, c'est-à-dire les cellules de l'intestin, du tube proximal et de l'os. Ces systèmes seraient devenus "insensibles à l'action de la vitamine D, si tant est qu'ils y soient sensibles normalement.

- trouble général du métabolisme du phosphore dans l'organisme, avec stockage anormal dans les cellules (RUPP, 1963 ; Chélle,1967).

Mais on a pu dire également (STANBURY, JACKSON) que l'hypophosphorémie n'avait aucun rôle direct dans l'ostéomalacie hypophosphorémique idiopathique parce qu'il existe, dans les formes familiales, des sujets hypophosphorémiques à squelette indemne et parce qu"on observe la guérison clinique de la maladie alors que la

phosphorémie reste basse. Celle-ci serait donc le reflet d'une anomalie cellulaire générale de nature inconnue.

La pathogénie de l'ostéomalacie de la neurofibromatose n'a jamais fait l'objet de discussion détaillées, c'est pourquoi nous nous sommes référés aux différentes théories émises au sujet de la pathogénie de l'hypophosphorémie idiopathique dont elles présentent les mêmes caractères.

Cependant deux observations du plus haut intérêt publiées en 1969 par SALASSA pourraient fournir sinon une explication du moins un maillon nouveau dans la chaîne des évènements pathogéniques de cette déminéralisation au cours de la neurofibromatose.

Il s'agit de deux hommes âgés de 30 et 38 ans atteints d'ostéomalacie hypophosphorémique sévère ayant débuté à l'âge adulte. Ces deux malades présentent l'un et l'autre des tumeurs cutanées sous forme d'hémangiomes sclérosants bénins. L'ablation de ces tumeurs a entraîné une guérison rapide de l'ostéomalacie et le retour à la normale de tous les éléments biologiques. A propos de ces deux cas, les auteurs évoquent la possibilité que ces tumeurs secrétent une substance agissant sur le métabolisme du phosphore peut être, par une action directe sur le tube rénal ou une action indirecte sur la parathormone.

On ne peut s'empêcher de rapprocher de ces cas la neurofibromatose qui comporte de très nombreuses tumeurs d'origine ectodermique, un champ d'étude du plus haut intérêt est ainsi ouvert et mériterait une étude expérimentale qui pourrait se révéler fructueuse. Il n'existe cependant pas à notre connaissance d'observation ou on ait essayé d'enlever les plus importantes

lésions neurofibromateuses avec étude du métabolisme pré et post opératoire du phosphore.

-:-

V. TRAITEMENT

1. Le traitement de l'ostéomalacie hypophosphorémique idiopathique utilise la vitamine D et le phosphore séparément ou en association.

. La posologie est forte : 50.000 à 150.000 U/J de vitamine D. La surveillance doit être attentive car des effets toxiques sévères peuvent apparaitre nécessitant une diminution, la réduction des doses : hypercalcémie, hypercalciurie, atteinte rénale. Ceux-ci accompagnent souvent malheureusement l'amélioration clinique et radiologique pour NAGANT DE DEUXCHAISNE.

Le phosphore, sous forme de phosphate disodique per os est donné à forte dose : 2 g/J en plus de la ration alimentaire. Les résultats en sont variables selon les auteurs : excellents pour NAGANT de DEUXCHAISNE et LITVAK, moins bons pour FRASER et WILLIAMS.

Pour Hioco (1967), l'adjonction de P à la vitamine D représente un progrès sur le traitement par la vitamine D seule : mais pour lui, le traitement par le phosphore seul est préférable.

2. Le traitement au cours des observations de nos malades.

Les doses de vitamine D sont très élevées.

Observation n° 1 : 600.000 U/J au début puis tous les 3 jours, tous les 10 jours, tous les 15 jours soit au total 149 millions d'Unités en 3 ans.

Auparavant 600.000 U/15 jours n'avaient pas empêché une aggravation importante de la maladie avec plusieurs fractures, ce qui avait entraîné les doses colossales de 600.000 U/J.

Avec ce traitement intensif, la phosphorémie devient très basse (entre 16 et 20) . La calcémie calciurie, phosphaturie restent normale.

Observation n° 2 : Pendant 5 mois : 600.000 U tous les 2 jours soit 75 ampoules : nous constatons :

1) la phosphorémie s'élève entre 28 et 30 (25 auparavant)
- la calciurie, calcémie s'élèvent mais restent basses
2) amélioration de l'état général avec reprise de la marche et reméniralisation du bassin et des mains.

Puis la malade n'est plus revue jusqu'à une nouvelle aggravation avec chute de la phosphorémie.

Observation n° IV : le traitement est donné sous forme de 25 hydroxycholécalciférol d'abord 1000 U/jour pendant 3 semaines puis 10.000 U/J on constate :

1) une élévation de la calcémie qui reste toutefois en-dessous de la normale
2) influence nettement la phosphorémie : moyenne de 19,6 avant le traitement, 36,3 après.
3) élève la calcémie qui reste toutefois basse.

Autres observations :

HERNBERG : En 3 mois donne 11 millions d'unités de vitamine D et note, 17 mois après l'arrêt du traitement seulement, la reprise de la marche avec nette recalcification avec consolidation de plusieurs zones de Looser Milkman.

NORDIN / Avec 50.000 à 250.000 unités de vitamine D/jour constate un retour de la phosphorémie à la normale.

SWANN : 1 million d'unités par jour entraine un retour à la normale du P sanguin et une amélioration de la balance calcique pour le cas n° 1.
: de fortes doses de vitamine D ne donne que peu de modifications des constantes biologiques pour le cas n° II.

SAVILLE : Avec 10.000 U/J ne constate aucun résultat. Il faut 400.000 unités/jour pour qu'il voit revenir le phosphore à un taux normal et une balance calcique positive. La moitié de ces doses permet ensuite de conserver ces résultats.

Il existe en outre, pour son malade, une guérison clinique et radiologique.

BALSAN : 400.000 U/J de vitamine D entraine une amélioration clinique avec reprise de la croissance de "son enfant".

RECORDIER : effectue 2 tests thérapeutiques
1) test à la vitamine D : 7,5 mg/J pendant 10 jours entraine une hausse du phosphore et de la calciurie
2) test au Phosphore : 1,5g/J. entraîne une hausse du Phosphore sanguin et une baisse calciurie.

Il note par ailleurs une amélioration clinique nette. Son malade sort avec 1,5g de Phosphore par jour et 15 mg par semaine de vitamine D.

Ainsi nous constatons que les doses utilisées en vitamine D sont très élevées (jusqu'à 1 million par jour pour HERNBERG)
- qu'il existe une amélioration clinique et radiologique assez fréquente (8 cas) parfois

retardée (HERNBERG)
- une amélioration biologique portant surtout sur le phosphore qui revient souvent à un taux normal (6 cas) : 2 échecs : Swann et n° I.
- dans aucune observation nous n'avons vu noter de signes d'intolérance mais nous n'avons pas toujours l'évolution lointaine des malades que nous présentons.

Par ailleurs nous ne disposons pas d'études systématiques de l'action des métabolites actifs de la vitamine D dans la neurofibromatose. Ni le 25 OH cholécalciférol ni le 24.25 OH cholécalciférol n'ont fait l'objet de publications dans ces cas. Si l'hypothèse d'un trouble du métabolisme de la vitamine D s'avérait exact, l'emploi de ses métabolites actifs pourrait donner de meilleurs résultats à des doses plus faibles et constituer le traitement le plus logique de la maladie.

- : -

VI. CONCLUSIONS

L'association d'une ostéomélacie hypophosphorémique à une neurofibromatose de Von Recklinghausen réalise un syndrome très rare : plusieurs statistiques ont permis de s'en convaincre.

Il a été possible de réunir une quinzaine d'observations pour lesquelles nous possédons une étude clinique, radiologique et biologique.

De cette étude, nous avons essayé d'extraire les principaux caractères de cette association pathologique.

1. Le tableau clinique réalise une neurofibromatose cutanée typique : Tumeurs cutanées et taches pigmentaires sont pratiquement constantes.

2. Le syndrome osseux apparait le plus souvent à l'âge adulte : de 40 à 60 ans.

Il se traduit par des algies osseuses et musculaires avec asthénie profonde.

Il s'agit en règle de sujet de petite taille (1m40) présentant une cyphoscoliose évolutive et des déformations des membres apparues progressivement.

L'examen radiologique montre toujours une forte déminéralisation osseuse que traduisent l'hyperclarté, les déformations osseuses, les pseudofractures nombreuses et constantes, voire les fractures récentes ou inconsolidées.

Sur le plan histologique, les signes sont ceux d'une ostéomalacie banale avec tissu ostéoï-

de et parfois un aspect ostéoporatique surajouté.

Les examens biologiques montrent que les caractères différents de ceux de l'ostéomalacie par carence ou malabsorption vitamino-calcique.

. la phosphoremie est constamment abaissée: < 27 mg/litre
. La phosphaturie est variable, normale ou élevée
. la clearance du phosphore est le plus souvent normale < 15
. la calcémie et calciurie sont normales sauf s'il intervient en plus un facteur carentiel comme dans certaines de nos observations (achlorhydrie, stéatorrhée...). En règle on ne note pas d'amino-acidurie ni de glucosurie.

Le mécanisme pathogénique de l'hypophosphorémie n'est pas élucidé : aussi nous retiendrons les deux principales théories.

. Théorie d'ALBRIGHT qui suppose une malabsorption vitamino calcique.

soit par trouble du métabolisme de la vitamine D (ses métabolites pourraient alors apporter une aide thérapeutique précieuse)

soit par mauvaise utilisation de la cellule intestinale, sorte de résistance

. théorie de FANCONI et DENT, à laquelle se rallient plus volontiers de nombreux auteurs. Il existerait un déficit de la réabsorption tubulaire du phosphore.

Toutefois nous n'avons vu qu'une observation récente SALASSA 1969, ouvrait une voie nouvelle d'exploration de ce mécanisme toujours hypothétique.

Sur le plan thérapeutique, enfin, ces ostéomalacies semblent relativement sensibles à de très fortes doses de vitamine D et de phosphore. Ces deux éléments sont employés associés ou séparément selon les auteurs. Ils permettent assez souvent une amélioration notable clinique et parfois radiologique de l'état des malades sans qu'il soit noté de signes d'intolérance. Cependant, précisons que le succès thérapeutique est souvent éphémère ou partiel, nos malades étant dans un état très grave lorsqu'on les confie à un traitement vitamino-phosphoré. D'où la nécessité d'un dépistage précoce des troubles phosphocalciques chez tout sujet atteint de neurofibromatose de Recklinghausen. Il est probable alors que ce syndrome perdrait un peu de son caractère exceptionnel (notre observation n° III).

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : Rambert

Vu :
Le Doyen :
Signé :CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

ALBRIGHT F., BUTLER A.M., BLOOMBERG E.
Rickets resistant to vitamin D therapy.
Amer. J. Dis. child., 1937, 54, 529-536.

AVIOLI L.V., WILLIAMS T.F., LUND J., DELVEA H.F.
Metabolism of vitamin D3, H3 in vitamin D resistant rickets and familial hypophosphatemia.
J. clin. invest., 1967, 46, 1907-1915.

BALSAN S., GUIVARCH J., DARTOIS A.M., ROYER P.
Rachitisme vitamino-resistant associé à une neurofibromatose probable chez un enfant.
Arch. Franç. Péd., 1967, 24, n° 6, 609-632.

BLACKARD W.G., ROBINSON R.R., WHITE J.E.
Familial hypophosphatemia : report of a case with observation regarding pathogenix
New Eng. J. Med., 1962, 266, 899-905.

BURNETT C.H., DENT C.E., HARPER C., WARLAND B.J.
Vitamin D resistant rickets, analysis on twenty four pedigree with hereditary and sporadic cases.
Amer. J. Med., 1964, 36, 222-232.

CHAOUAT Y.
Les lésions osseuses de la neurofibromatose de Recklinghausen.
Rhumatologie, 1964; 16, 263-269.

CHELLE J.C.
Le rachitisme vitamino resistant hypophosphorémique familial primitif. Etude de 5 observations.
Thèse. Lille, 1967.

CHRISTENSEN J.F.
Three familial cases of atypical late rickets.
Acta pediat. (Uppsala), 1940, 28, 247-255.

DANCASTER C.P., JACKSON W.P.V.
Familial vitamin D resistant rickets.
Arch. dis. child, 1959, 34, 383-391.

DENT C.E.
Osteomalacia.
Journ. of bone and joint surg., 1952, 34 B 266-274.

DENT C.E.
Rickets and osteomalacia from renal tubule defects. 1952.

DENT C.E., HARRIS H.
Hereditary forms of rickets and osteomalacia.
J. Bone joint surg., 1956, 38 B, 204-226.

DENT C.E., FRIEDMANN M.
Hypophosphatémie ostéomalacia with complete recovery.
Brit. med. J., 1964, 1, 1676-1679.

ENGFELDT C., ZETTERSTROM R., WIMBERG J.
Primary vitamin D resistant rickets.
III. Biophysical studies of skeletal tissue
J. Bone Jt surg., 1956, 38 A, 1323-1334.

FALKSON G., FRAME B.
Phosphate diabetes. A review.
Henry Ford Hosp. Bull., 1958, 6, 244-252.

FALLS W.F., CARTER N.W., RECTOR F.C., SELDIN D.W.
Familial vitamin D resistant reckets; study of six cases with évaluation of the pathogenic rôle of secondary hyperparathyroïdism.
Ann. Med. intern., 1968, 68, 553-560.

FAUCHET R., GOUNOT J., GOUYET C., STAGNAR A. MILOSEVIC
Problèmes posés par cert aines formes de scolioses dans la neurofibromatose de Recklinghausen.
Rev. de chir. orthop. et réparatrice de l'appareil moteur, T. 54, 1968, n° 3, 239-247.

FIELD H., REISS E.
Vitamin D resistant rickets. The effect of calcium infusion on phosphate reabsorption.
J. Clin. invest., 1960, 39, 1807-1812.

FRAME B., SMITH R.W.
Phosphate diabetes. A case study of osteomalacia.
Amer. J. Med., 1958, 25, 771-779.

FRAME B., SMITH R.W., FLEMING J.L., MANSON G.
Oral phosphate in vitamin D refractory rickets and osteomalacia.
Amer. J. dis. child, 1963, 106-147, 153.

FRALES B., ARNSTEIN A.R., FROST H.M., SMITH R.W.
Resistant osteomalacia, studies with tetracycline bone labeling and metabolic balance.
Amer. J. Med., 1965, 38, 134-144.

FROST H.M.
An unique histological feature of vitamin D resistant rickets observed in four cases
Acta orthop. scand., 1963, 33, 220-226

GERBEAUX, BALSAN S.
L'absorption intestinale du phosphore dans le rachitisme vitamino-resistant hypophosphatamique héréditaire. Effet de surcharges de phosphore et des régimes très pauvres en calcium.
Rev. franç. étud. clin. biol., 1965, 10, 65-72.

GOULD E.P.
The bone changes occuring in Von Recklinghausen's disease.
Quart. journ. of med., 1918, 11, 221-228

HUNT J.C., PUGH D.G.
Skeletal lesions in neurofibromatosis.
Radiology, 1961, 76, 1.

HAQUANI A.H., RAM M.N.
Renal tubular insufficiency. A report of 10 cases and the results of calcium infusion on the renal clearance of inorganic phosphorus.
J. Pediat., 1962, 61, 242-255.

HERNBERG C.A., EDGREN W.
Looser Milkman's syndrome with neurofibromatosis of recklinghausen and general décalcification of the skeleton.
Acta Med. scand., 1949, 136, 26-33

HIOCO D., RYCKEWAERT A., BORDIER P., MIRAVET L., GRUSOW M., LANHAM C., MATRAST H.
Le métabolisme calcique et phosphoré au cours des ostéomalacies vitamino résistantes du syndrome de FANCONI et syndromes apparentes.
In "l'ostéomalacie", 1 vol. Paris, Masson, 1967.

JACKSON W.P.U., DONDLE E., LINDERG C.
Vitamin D resistant osteomalacie.
Brit. Med. J., 1958, 1, 1269-1274.

JUSTIN-BESANCON L., RUBENS-DUVAL A., DELBARRE F.
Syndrome de Looser Milkman simulant une coxarthrie.
Rev. Rhum., 1945, 12, 178-180.

KOLLER F., KUHN H.
Osteomalazie lei Neurofibromatoisis.
Schweiz. med. Wschz., 1950, 80, 1316.

KYLE L.H., CANARY J.J., MINTZ D.H., DE-LEON A.
Inhibitory affects of induced hypercalcémia on secretion of parathyroid hormon.
J. Clin. endoc., 1962, 22, 52-58.

LAFFERTY F.W., HERNDON C.H., PEARSON O.H.
Pathogenis of vitamin D resistant rickets and the reponse to a high calcium intake
J. Clin. endoc., 1963, 23, 903-917.

LESTRADET H., ROGER P., JACOB D.
Resultats fournis par l'épreuve de perfusion calcique dans le rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique idiopathique.
Rev. franç.,étud. clin. bio., 1958, 3, 884-886.

LIEVRE J.A., BLOCH MICHEL H.
Les lésions osseuses de la neurofibromatose.
Bull. soc. méd. Hôp. Paris, 1950, 1193-1219.

LIEVRE J.A, BLOCH-MICHEL H., CAMUS J.P.
La déminéralisation diffuse du squelette dans la neurofibromatose.
Rev. rhum., 1959, 26, 253-264.

LIEVRE J.A., CAMUS J.P., BENICHOU C., MERCIER A.
Déminéralisation et hypophosphorémie.
Revue du rhum., 1970, 37 (10), 653-675.

LITVAK J., CONTRERAS V., OBERHAUSER E., ARMENDARIS R., ALLIENDE I.

Acquired non familia osteomalacia. Factors in pathogenis and the results of long term treatment with oral phosphate.
Amer. J. Med., 1968, 44, 474-482.

MAGID G.J., MALONEY J.R., SIROTA J.H., SCHWAB E.A.
Familial hypophosphatemia studies on its pathogenis in an affected mother and son.
Ann. int. Med., 1966, 64, 1009-1027.

NAGANT DE DEUXHCIASNES C., KRANE S.M.
The treatment of adult phosphate diabetes and Fanconi syndrome. With neutral sodium phosphate.
Amer. J. Med., 1967, 43 508-543.

NORDIN B.E., FRASER R.
Osteomalacie vitamino D résistante associée à une neurofibromatose.
Proc. Roy. soc. Med., av. 1953, 46, n° 4, 302-304.

NORDIN B.E., SMITH D.A.
Pathogenis and treatment of osteomalacia in Hioco "l'osteomalacie".
Paris, 1967. Masson.

PATTON J.T.
Hypophosphatémic osteomalacia.
Congrès européen de radiologie, Londres, 1968.

PICARD R., HOREAU S., KERNEIS J.P.
Neurofibromatose et osteomalacie.
Revue du rhum., 1955, 22, 213-224.

PIERCE D.S., WALLACE W.M., HERNDON C.H.
Long term treatment of vitamin D resistant rickets.
J. Bone jt surg., 1964, 46 A., 978-997.

RECORDIER A.M., EISINGER S., MOULARD J.C., LAPONCHE A.M.
Neurofibromatose et osteomalacie vitamino resistante.
Marseille Méd. 1970, 3, 107.

RIBIERE A.M.
Contribution à l'étude clinique et radiologique de la neurofibromatose de Recklinghausen.
Thèse. Paris, 1954.

ROBERTSON B.R., HARRIS R.C., McLANE D.J.
Refractory rickets : mechanism of therapeutic action of calciferol.
Amer. J. dis. Child, 1942, 64, 948-952.

SALASSA R.M., JOWSEY S., ARNAUD C.D.
Hypophosphatemic osteomalacia associated with small benign sclerosing hemongiomas
J. Lab. Clin. med., 1969, 74, 1004.

SAVILLE P.D., NASSIN J.R., STEVENSON F.H. , MULLIGAN L., CAREY M.
L'ostéomalacie dans la neurofibromatose de Recklinghausen. Etude métabolique d'un cas.
Brit. Med. J. 28 mai 1955, n° 4925, 1311-1313.

SCHMITT J., RAUBERG., LARCAN A.
Les lésions viscérales muettes de la neurofibromatose de recklinghausen.
Ann. Méd. Nancy, août-sept., 1964, 3, 975-980.

SEGAR W.E., IBER F.L., KYLE L.H.
Osteomalacie in unkown etiology.
New England J. Med., 1956, 254, 1011-1013

SCHMITT
Les formes viscérales des phacomatoses.
1959, 1 vol. Douin éd., 1959.

SEZE de, LICHTWITZ A., RYCKWAERT A., BORDIER Ph., HIOCO A., MAZABRAUD) A.
Le syndrome de Looser Milkman. Etude de 60 cas.
Sem. Hôp. Paris, 1962, 38, 2005-2025.

SWANN C.F.
Pathogenis of bone lesions in neurofibromatosis.
Brit. J. of radiology, 27, 623-629, 1954.

TAPIA J., STEARNS G., PONSETTI I.
Vitamin D resistant rickets. A long term clinical study of eleven patients.
J. Bone jt surg., 1964, 46 A, 935-958.

WINTERS R.W., GRAHAM J.B., WILLIAMS T.F., Mc FAUS, V.W., BURNETT C.H.
A genetic study of familial hypophosphatémia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature.
Medicine, 1958, 37, 97-112.

WILSON D.R., YORK S.E., SAVORSKI Z.F., YENATE R.
Studies in hypophosphatemic vitamin D refractory osteomalacia in adults.
Medicine (B) 1965, 44, 99-133.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-